“十二五”时期（2011-2015年）国家重点图书出版规划项目

PERIODONTAL DISEASES

【牙周病】临床防治与发展

Prevention and Cure in Practice

主　编　梁焕友　唐　倩
副主编　吴　坚　陈建洪

华南理工大学出版社

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

【牙周病】PERIODONTAL DISEASES
临床防治与发展
Prevention and Cure in Practice

ISBN 978-7-5623-3374-6
9 787562 333746 >

策划编辑：黄丹丹
责任编辑：吴翠微
封面设计：邓传志

定价：48.00 元

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

微信公众号

口 腔 视 频

微信搜索qzkqsp1即可关注

福利1

关注后可观看正畸、修复、种植等精彩内容

福利2

关注后领取口腔解剖病理学视频讲座全集

福利3

加入视频分享交流群，解答疑难病例，获取更多视频资源

扫二维码，关注公众号
领取更多口腔资料

"十二五"时期（2011–2015年）国家重点图书出版规划项目

PERIODONTAL DISEASES

【牙周病】临床防治与发展

Prevention and Cure in Practice

◆ 主　编　梁焕友　唐　倩
副主编　吴　坚　陈建洪

参编人员（按姓氏笔画）

王冬梅　王　萍　田　词　吴志玲
李亚静　李　娟　李婵秀　肖　峰
黄品玲　黄南楠　彭助力

华南理工大学出版社
·广州·

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

图书在版编目（CIP）数据

牙周病临床防治与发展/梁焕友，唐倩主编．—广州：华南理工大学出版社，2011．1

ISBN 978-7-5623-3374-6

Ⅰ．①牙…　Ⅱ．①梁…②唐…　Ⅲ．①牙周病－防治　Ⅳ．①R781．4

中国版本图书馆CIP数据核字（2010）第244227号

总发行：华南理工大学出版社（广州五山华南理工大学17号楼，邮编510640）
营销部电话：020－87113487　87110964　87111048（传真）
E-mail：scutc13@scut.edu.cn　　http://www.scutpress.com.cn

责任编辑：吴翠微

印刷者：广东省农垦总局印刷厂

开本：787mm×1092mm　1/16　**印张**：13.5　**字数**：273千

版次：2011年1月第1版　2011年1月第1次印刷

定价：48.00元

版权所有　盗版必究

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

前言

牙周病是人类口腔的常见病、多发病，在我国，牙周病的患病率明显高于龋病。2005年第三次全国口腔健康流行病学调查资料显示，我国80%～97%的成年人患有或轻或重的牙周病，随着年龄的增加，病情发展更快、更严重。当今我国正进入老龄化社会，牙周病将成为更突出的医疗问题之一。然而，基于人们对牙周病的认识，以及城乡不同级别医疗机构的牙周病治疗技术手段和水平参差不齐等多方面的原因，能够实施牙周系统治疗的口腔科医生和接受治疗的患者比例均较低，大多数牙周病患者尚未得到及时和正确的临床治疗，牙周病患牙的保存率低，以致牙周病成为我国成年人失牙的首要原因。牙周炎症导致的牙槽骨吸收、附着丧失是牙周病变的一个突出表现。它使得牙周支持组织丧失，牙齿松动脱落，造成患者咀嚼功能下降，影响美观及患者的日常生活和工作，严重地影响了患者生活质量。

由梁焕友主任医师、唐倩副主任医师主编的《牙周病临床防治与发展》，结合了国内外相关领域的最新研究进展，从牙周病的流行现状、牙周病的易感因素、牙周病与全身性疾病的关系及对策、牙周病治疗策略、生物医学材料的发展及其在牙周病治疗中的应用等五个方面，进行了系统的论述，旨在向基层口腔医师推广牙周基础知识和治疗技术，更新牙周系统治疗的观念，推动基层牙周科学的发展。全书分为五章，共16节，图文并茂，内容丰富，资料新颖，详细介绍了牙周病最新的治疗策略和治疗措施，富有说服力。全书的取材和写作都十分重视临床实用性，对于基层医院的牙周专科医师的临床实践具有很好的指导性和参考性。该书同时也可满足其他专科医师和相关读者了解和认识牙周病的需要。

《牙周病临床防治与发展》的编者均是从事多年牙周病临床治疗的主任医师、副主任医师、主治医师，以及牙周病专业的研究生。其

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

中，梁焕友主任医师是广东省口腔医学会牙周病专业委员会副主任委员，唐倩副主任医师是广东省口腔医学会牙周病专业委员会常委。

本书是中山大学附属第三医院口腔科牙周病专业全体工作人员多年来工作和智慧的结晶，各位参编者的密切配合与合作是本书得以顺利完成的重要基础。鉴于时间和编者的学识所限，本书难免存在一些不足乃至错误之处，有待今后补充和改进，并恳请各位专家和同行批评指正。

编　者

2010 年 10 月

PDG

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

目录

第一章　牙周病的流行现状 ………………………………………… (1)
第一节　牙周病的发病与人群分布 ………………………………… (3)
一、牙周病的地区分布特征 ……………………………………… (3)
二、牙周病的年龄分布特征 ……………………………………… (5)
三、牙周病的性别分布特征 ……………………………………… (6)
四、牙周病的种族分布特征 ……………………………………… (6)
五、社会经济状况对牙周炎分布的影响 ………………………… (7)
第二节　广州市牙周病流行情况的调查 ………………………… (12)
一、广州市 12 ～ 13 岁儿童牙龈炎患病情况及影响因素研究 …… (12)
二、广州市成年人的牙周炎患病情况及影响因素研究 ………… (14)

第二章　牙周病的易感因素 ……………………………………… (17)
第一节　遗传因素与牙周病 ……………………………………… (19)
一、家系研究（Familial Aggregation Analysis） ……………… (19)
二、基因多态性研究（Gene Polymorphism） ………………… (19)
第二节　吸烟与牙周病 …………………………………………… (31)
一、吸烟对牙周病临床表现的影响 …………………………… (31)
二、吸烟影响牙周病的可能机制 ……………………………… (33)
三、吸烟对牙周病治疗效果的影响及其对策 ………………… (37)
第三节　心理因素与牙周病 ……………………………………… (43)
一、社会心理因素与牙周病的关系 …………………………… (43)
二、社会心理因素影响牙周健康的作用机制 ………………… (44)
三、社会心理因素对牙周病治疗效果的影响及其对策 ……… (48)

第三章　牙周病与全身性疾病的关系及对策 …………………… (51)
第一节　糖尿病与牙周炎 ………………………………………… (53)
一、流行病学调查 ………………………………………………… (54)
二、糖尿病与牙周炎的相关性 …………………………………… (55)

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

三、糖尿病与牙周炎相关的病理机制 …………………………… (56)
四、糖尿病患者牙周炎的临床防治措施 …………………………… (61)
第二节　牙周病和早产低出生体重儿的关系 …………………………… (65)
一、感染与 PLBW 的关系 …………………………… (65)
二、牙周感染与 PLBW 相关联的提出 …………………………… (66)
三、牙周病与 PLBW 密切相关的流行病学研究 …………………………… (67)
四、牙周病与 PLBW 相关的可能机制 …………………………… (69)
五、患牙周病孕妇的临床防治措施 …………………………… (70)
第三节　牙周病与冠心病的关系 …………………………… (74)
一、牙周病与冠心病相关联的提出 …………………………… (75)
二、牙周病与冠心病相关的流行病学证据 …………………………… (76)
三、牙周细菌与冠心病相关性的研究 …………………………… (77)
四、牙周病与冠状动脉粥样硬化性心脏病（Coronary Atherosclerotic Heartdisease，CAHD）相关的可能机制 ……… (82)
五、牙周炎－动脉粥样硬化综合征（Periodontitis Atherosclerosis Syndrome，PAS） …………………………… (84)
六、冠心病患者牙周炎的临床防治措施 …………………………… (85)
第四节　牙周病与肺部疾病的关系 …………………………… (93)
一、口腔感染与肺部感染的相关性研究 …………………………… (93)
二、牙周病与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究 …………………………… (94)
三、牙周病与肺部疾病相关的可能机制 …………………………… (94)
四、肺部疾病患者的牙周炎治疗 …………………………… (98)
第五节　牙周病与消化道疾病 …………………………… (104)
一、牙周病与消化道疾病的关系 …………………………… (104)
二、口腔内幽门螺杆菌感染与胃内幽门螺杆菌感染的关系 …… (105)
三、消化道疾病患者的牙周炎治疗 …………………………… (107)

第四章　牙周病治疗策略 …………………………… (109)
第一节　牙周病的基础治疗 …………………………… (111)
一、牙周病基础治疗的原则 …………………………… (111)
二、牙周基础治疗的步骤 …………………………… (113)
三、牙周基础治疗的维护 …………………………… (125)
第二节　引导牙周组织再生术 …………………………… (127)
一、引导组织再生术的产生 …………………………… (127)
二、引导组织再生术的生物学基础 …………………………… (127)
三、引导组织再生术的适应症 …………………………… (128)
四、引导组织再生术的手术步骤 …………………………… (128)
五、手术步骤图例 …………………………… (129)

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

六、引导组织再生术的临床评价及其影响因素 …………………（130）
第三节　牙周外科中的牙冠延长术 ……………………………………（133）
一、生物学宽度 ……………………………………………………（133）
二、牙冠延长术的产生 ……………………………………………（134）
三、牙冠延长术的适应症 …………………………………………（134）
四、牙冠延长术应注意的问题 ……………………………………（135）
五、牙冠延长术的临床操作技巧及注意事项 ……………………（135）
六、牙龈切除术 ……………………………………………………（136）
七、牙冠延长手术 …………………………………………………（137）
八、牙冠延长术中存在的几个争议性问题 ………………………（143）
九、正畸牵引术……………………………………………………（145）
十、前牙的美学牙冠延长术 ………………………………………（148）
十一、冠边缘的美学 ………………………………………………（149）
十二、手术病例展示 ………………………………………………（150）

第五章　生物医学材料的发展及其在牙周病治疗中的应用 …………（157）
第一节　引导再生膜材料的研究 ……………………………………（159）
一、不可降解膜 ……………………………………………………（160）
二、生物可降解膜 …………………………………………………（161）
三、生物化屏障膜 …………………………………………………（168）
四、展望 ……………………………………………………………（172）
第二节　膜下骨植入材料的研究与发展 ……………………………（178）
一、自体骨 …………………………………………………………（178）
二、异体骨 …………………………………………………………（179）
三、异种骨 …………………………………………………………（179）
四、人工合成骨 ……………………………………………………（180）
五、纳米仿生材料 …………………………………………………（192）
六、展望 ……………………………………………………………（193）
第三节　牙周组织生物工程 …………………………………………（198）
一、牙周组织生物工程研究概述……………………………………（198）
二、牙周组织工程的种子细胞来源 ………………………………（199）
三、生长因子与牙周组织工程 ……………………………………（200）
四、牙周组织工程生物载体支架材料 ……………………………（202）
五、牙周组织工程学的研究现状……………………………………（202）
六、展望 ……………………………………………………………（203）

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第一章　牙周病的流行现状

牙周病是发生在牙周组织的慢性感染性疾病，包括牙龈炎(gingivitis)和牙周炎(periodontitis)，是人类口腔最常见的疾病之一。在我国，牙周病的患病率明显高于龋病，而且随着年龄增长，患病率和严重程度均逐渐增高。其中牙周炎对口腔健康的影响较大，主要表现为牙龈红肿、出血、牙周袋形成和附着丧失，牙周支持组织的不可逆性破坏吸收，可导致牙齿松动脱落，是35岁以上人群牙齿拔除和缺失的主要原因。2005年第三次全国口腔健康流行病学调查资料显示：我国成年人中80%～97%患有不同程度的牙周疾病，随着年龄的增长，病情发展更快、更严重。牙周炎患牙的牙槽骨吸收主要是炎症性骨吸收，牙周炎病程进展缓慢，当患者因患牙松动、咀嚼无力或疼痛而就诊时，牙槽骨吸收已十分严重，牙槽嵴的高度丧失明显，部分患牙需要拔除。个别牙周炎患牙缺失后，剩余牙槽嵴缺乏有效的功能性生理刺激，继续呈现出一种不可逆的、持续性吸收破坏，形成刀刃状牙槽嵴，牙槽嵴变低、变窄甚至消失，进而影响局部牙列的修复，导致咀嚼功能降低并影响消化与吸收功能。目前，世界卫生组织已将牙周组织的健康列为人体健康的十大标准之一。随着我国人口的老龄化，牙周疾病已成为一项重要的公共卫生问题，其人群的防治研究也显得愈发迫切。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

牙周病的流行病学研究是通过研究人群中牙周健康状况，牙周疾患的发生、发展、分布规律和影响因素，分析牙周疾病的病因及影响疾病发展的危险因素，研究牙周病的有效防治措施，为口腔保健计划的制订和防治效果的评价提供客观详实的资料。目前牙周病的流行病学研究日益受到重视，通过牙周病流行病学的研究分析，可了解人群中牙周病的分布状况及其决定因素，提出合理的预防保健措施，并评价这些对策和措施的实施效果。由于各地区牙周病的流行病学调查的方法、人群的年龄组成、种族（人群）、社会经济背景等各不相同，因此其调查结果不能直接做比较，但我们还是可以从中发现某些流行规律和特征。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第一节
牙周病的发病与人群分布

大量的牙周病流行病学调查结果显示：虽然牙周病的发病存在地区差异性，不同地区的牙周病患病率不同，特别是经济不发达地区牙周病的患病情况较经济发达地区严重，但各地的牙周病的发病特点基本相同，即各地区的健康人群（0% ～10%）和重度牙周炎人群（5% ～20%）所占比例均较少，而牙龈炎和中度牙周炎人群（70% ～90%）所占比例较大；同时牙周病的发病与年龄、性别、种族以及社会经济状况有关。

一、牙周病的地区分布特征

牙龈炎、牙周炎在各地区、各国家均有一定的患病率，但不一致，这除了与研究方法、人群等背景因素不同以外，与各国之间的经济状况有一定的关系。发展中国家的牙周病的患病率高于发达国家，农村居民的患病率高于城市居民（表1－1、表1－2）。

表1－1　各地区35～44岁人群牙周病的患病情况

地区		时间	受检人数	比率/%			
				健康	牙龈炎	中度牙周炎	重度牙周炎
美洲	加拿大	1995	2 110	5	22	52	21
	智利	1995	878	1	8	50	41
	美国	1986	276	2	50	34	14
欧洲	德国	2005	904	1	26	52	21
	英国	1988	603	4	21	62	13
大洋洲	新西兰	1989	606	11	41	44	4
	澳大利亚	1996	923	6	57	24	13
非洲	津巴布韦	1995	1 195	9	68	19	4
	尼日利亚	1997	400	0	87	8	5

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

续表 1－1

地区		时间	受检人数	比率/%			
				健康	牙龈炎	中度牙周炎	重度牙周炎
亚洲	日本	1992	660	3	41	48	8
	香港	2001	439	1	53	39	7
	广东	1997	1 572	0	64	32	4
	上海	1987	497	1	44	44	11
	湖北	1995	417	1	92	6	1

表 1－2　各地区 65 ～ 74 岁人群牙周病的患病情况

地区		时间	受检人数	比率/%			
				健康	牙龈炎	中度牙周炎	重度牙周炎
美洲	智利	1995	147	0	0	29	71
	美国	1986	134	1	40	40	19
欧洲	德国	2005	786	1	11	48	40
	英国	1988	175	3	20	60	17
大洋洲	新西兰	1989	190	10	47	36	7
亚洲	日本	1992	412	0	36	54	10
	香港	2001	812	0	45	44	11
	广东	1997	1 286	0	56	37	7
	上海	1987	600	0	59	16	25
	湖北	1995	234	2	78	16	4

美洲地区各国的调查结果差异性较大，1986 年美国口腔健康调查显示，35 ～ 44 岁人群中 50% 的人患有牙龈炎，48% 患有中、重度牙周炎，65 ～ 74 岁人群中 40% 的人患有牙龈炎，59% 患有中、重度牙周炎；而智利（1995 年）91% 中年人患牙周炎，100% 的老年人患牙周炎。这可能与两国的经济状况差异有关。

欧洲地区各国经济水平相近，各国的牙周病患病和患病程度相近。其中德国（2005 年）35 ～ 44 岁人群中牙龈炎的患病率为 26%，65 ～ 74 岁人群为 11%，35 ～ 44 岁人群中牙周炎的患病率为 73%，65 ～ 74 岁人群为 88%；英国（1988 年）20% 左右的成年人患有牙龈炎，75% 的 35 ～ 44 岁人群患有牙周炎，65 ～ 74 岁人群为 77%。

大洋洲地区的牙周健康人群比例为 6% ～ 11%。1989 年新西兰在全国进行了口腔健康检查，显示 35 ～ 44 岁人群牙龈炎的患病率为 41%，65 ～ 74 岁人群为 47%，相比之下，牙周炎的患病率较高，35 ～ 44 岁人群的牙周炎患病率为 48%，65 ～ 74 岁人群为 43%；澳大利亚（1996 年）牙周病患病情况与新西兰相近，其牙龈炎的患病率为 57%，牙周炎为 37%。调查结果显示大洋洲的牙周炎患病人数低于牙龈炎患病人数，反映该地区的牙周病患病程度低于其他地区。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

非洲地区国家的牙周疾病患病情况严重，但其牙周病的表现主要为牙龈炎，牙周炎患病率明显低于其他地区。津巴布韦（1995年）全国口腔调查结果显示牙龈炎的患病率为68%，而牙周炎的患病率仅为23%，与尼日利亚（1997年）的口腔调查结果类似，牙龈炎患病率为87%，牙周炎患病率为13%。这可能与人种和生活方式有关。

亚洲地区，日本（1992年）41%的35～44岁中年人患牙龈炎，36%的65～74岁老年人患有牙龈炎，35～44岁中年人牙周炎的患病率为56%，65～74岁老年人为64%；我国香港（2001年）53%的35～44岁中年人患有牙龈炎，45%的65～74岁老年人患有牙龈炎，46%的35～44岁中年人患有牙周炎，55%的65～74岁老年人患有牙周炎；两地的经济状况相似，其患病情况相似。我国内地各省市的口腔健康流行病学调查结果显示，牙周病的患病情况各不相同。上海（1992年）中年人群牙龈炎、牙周炎的患病率分别为44%、55%；广东省（1997年）分别为64%、36%；湖北省（1995年）分别为92%、7%，牙龈患病率高，而牙周炎患病较低。这与当地经济状况和口腔保健状况有关。

流行病学的资料显示除了不同地区牙周病患病情况不同，在相同地区的农村居民和城市居民也存在差异。2005年我国进行了全国范围内的全人群口腔健康流行病学调查，并对农村居民和城市居民的口腔健康状况进行了对比，发现农村居民牙龈出血和牙周袋（探诊深度≥4mm）检出率均高于城市居民（牙龈出血检出率83%:71%，牙周袋检出率42%:39%），农村居民的人均有牙龈出血的牙数高于城市居民（农村居民:城市居民＝（10.17±9.3）:(7.41±8.66)），农村居民的人均有牙石牙数亦高于城市居民（农村居民:城市居民＝(23.22±8.18)：(20.56±9.33)）。2005年Wang等对1 609名来自西北、西南、东北和东部的城市居民和农村居民的牙周健康进行调查，结果显示农村居民的牙周支持组织的破坏程度较城市居民的严重，农村居民附着丧失＞3mm的牙周位点占49.5%，城市居民的占37.5%。法国（1995）和土耳其（2005）的牙周健康调查也反映出农村居民的牙周病情况较城市居民严重。

二、牙周病的年龄分布特征

各地区牙龈炎流行病学调查结果显示：牙龈炎可发生在儿童期、青春期和成年期中的任一时间段，各地区5～11岁儿童牙龈炎的患病率变化幅度大，达9%～85%；青春期的牙龈炎患病率普遍较高，尤其是在11～17岁期间，高于其他年龄段，随后年龄增长到成年期，牙龈炎的患病率有所下降。我国第一、二次的全国口腔健康流行病学调查结果反映出国人牙龈炎的年龄分布特征与世界其他地区相似。1995年第二次全国口腔健康流行病学抽样调查，12岁年龄段人群有78.3%的患牙龈炎，18岁年龄段增加到84.5%，成年人群（35～44岁年龄

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

段）牙龈炎的患病率为83.6%，老年人群（65～74岁年龄段）的牙龈炎患病率渐下降，为62.5%。2005年第三次全国口腔健康流行病学调查显示12岁学生的牙龈出血的检出率为57.7%，成年人牙龈炎的检出率为77.3%，老年人牙龈炎略有降低，为68%。

各地区牙周炎流行病学调查结果显示：随年龄增长，牙周炎的患病率升高，患病程度也加重。2005年第三次全国口腔健康流行病学调查显示：中年人群的牙周袋检出率为40.9%，附着丧失≥4mm的检出率为38.9%；老年人群的牙周袋检出率为68%，附着丧失≥4mm的检出率为71.3%。

三、牙周病的性别分布特征

尽管性别对牙周病的影响还不明确，但世界各地不同人群的牙周病流行病学研究一致发现，男性牙周病情况较女性严重。2005年第三次全国口腔健康调查结果显示，男性牙龈出血检出率和检出牙数均高于女性，男性深牙周袋检查率和检出牙数均高于女性，牙石的检出情况还反映出我国男性的口腔卫生状况较女性严重（表1-3）。性别影响牙周炎的机理至今还不清楚，多数学者认为与男女的遗传差异无关，而与口腔卫生状况、口腔健康态度和个人就医习惯有关。虽然妊娠性牙龈炎是早产儿、低体重儿的危险因素，但妊娠性牙龈炎是女性妊娠期的并发症，不纳入人群的口腔健康抽样调查研究。

表1-3　35～44岁组男女牙周病情况对比

性别	牙龈出血			牙石			深牙周袋（≥6mm）		
	检出牙数		检出率/%	检出牙数		检出率/%	检出牙数		检出率/%
	$\bar{x}$	SD		$\bar{x}$	SD		$\bar{x}$	SD	
男	8.83	9.35	76.3	23.7	8.22	98.2	0.15	0.88	6.7
女	8.71	8.86	78.2	20.05	9.14	96.4	0.07	0.53	3.2

四、牙周病的种族分布特征

不同种族人群的牙周病发病率不同，非洲人的发病率最高，其次是西班牙人和亚洲人。非洲人种的侵袭性牙周炎发病率为10%，西班牙人和白种人分别为5%和1.3%。在美国，即使是排除了收入、教育、职业这几个社会经济因素的影响，与墨西哥裔和非西班牙裔白种人相比，非洲裔人的牙周炎发病率仍是最高。牙周病的这种种族间的差异可能与遗传基因有关。

不同种族人群的牙周炎自然发展进程则基本一致，Craig等研究发现美国亚洲裔、非洲裔和西班牙裔人的牙周炎自然发展进程无明显差别；国内吴新建等人

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

分析了我国牙科医疗条件落后的农村地区成人牙周炎的自然发展过程，发现与发达国家人群相比，牙周附着丧失状况未见显著差异，各年龄组的牙周炎发展速率亦未见显著差异。

五、社会经济状况对牙周炎分布的影响

随着全球经济的飞速增长和社会各层面的发展，社会经济状况对健康的影响逐渐被人们认识。社会经济状况（socio-economic status，SES）包括收入、职业和教育等因素。社会经济状况会给社会中的不同个体造成不同的慢性应激刺激，从而影响个体的健康状况。牙周炎患者在长期慢性应激反应状况下，可导致疾病的逐渐加重，社会经济状况对牙周炎人群分布的影响近年来正成为口腔流行病学学者探讨的热点。

（一）收入因素

收入是社会经济状况的重要组成部分。大多数研究发现经济收入高的人群牙周炎患病率低，炎症轻，牙周破坏程度低，牙周治疗配合性好。2001 年 Brodeur 等对加拿大 2 110 名魁北克省居民的牙周疾病调查显示：年收入低于 3 万美元者至少有一颗牙有深牙周袋（探诊深度 >6mm）；Borges 等发现城市低收入者的牙石、菌斑和附着丧失比城市高收入者和农村人群严重。在牙周病治疗中，定期复诊是牙周炎防治的重要措施，高收入人群比低收入人群有较好的依从性（61.5%：41.4%），排除了年龄、性别和吸烟因素的影响，有良好依从性的牙槽骨缺失率也低。但在北欧一些国家的流行病学调查结果显示：牙周破坏程度与教育有关，而与收入因素无关。这可能与当地的教育、医疗情况有关，也说明不同地区因各社会经济因素情况不同，对人群牙周疾病的影响也不尽相同。国内有关收入因素与牙周疾病的调查较少，1995 年全国第二次口腔健康流行病学调查显示，年收入7 000元人民币以上者牙龈出血和牙结石的区段数较低，Lin 等对广东地区人群的口腔意识调查显示经济富裕的中年人对口腔保健的态度积极。

（二）教育因素

欧美国家流行病学研究发现牙周炎病情及愈后与受教育程度有关。Beck 等对 65 岁以上老年人牙周炎进行了 5 年纵向观察，发现受教育程度低于 12 年的病情难控制，牙周炎发展迅速，其相对危险度（odds ratio，OR）为 1.8；Dye 的研究显示受教育程度低的人群需要更多的牙周治疗，其 OR 值为 2.10。附着丧失程度反映了牙周附着破坏的累积情况，Drake 等的横向研究发现不论白种人还是黑种人，附着丧失与受教育水平亦有关系，其相对危险度是 4.4；但也有学者的研究显示只有白种人的受教育程度与附着丧失有关，黑种人则没有。国内有关受教育程度是否是为牙周病危险因素的研究结果也不一致，Corbet 等对广东人群的口腔健康调查显示 35 ～ 44 岁年龄段人群受教育程度高的牙周附着丧失少于受教育

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

程度低的人群，65 ～ 74 岁老年组的附着丧失则与受教育情况没有关系；我国第二次口腔健康流行病学调查发现受教育程度高的人群出血区段数较高，而听口腔健康教育课越多的人牙石区段数越低。说明我国的教育程度与牙周炎病情有一定的关系，但受教育程度高的人未必对口腔健康知识有良好的了解，提示受教育程度对牙周炎的影响有地区人群的差异，在我国这可能与学校教育内容中尚缺乏系统的口腔保健知识教育有关。

参 考 文 献

[1] Reich E, Hiller K A. Reasons for tooth extraction in the western states of Germany. Community Dent Oral Epidemiol, 1993, 21: 379 –383.

[2] Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. J Am Dent Assoc, 2002, 133: 4 –22.

[3] Bader J D, Rozier R G, McFall W T, et al. Periodontal status and treatment needs among regular dental patients. Int Dent J, 1988, 38: 255 –260.

[4] Gamonal J A, Lopez N J, Aranda W. Periodontal conditions and treatment needs, by CPITN, in the 35 –44 and 65 –74 year-old population in Santiago, Chile. Int Dent J, 1998, 48: 96 –103.

[5] WHO 口腔资料库. http://www.whocollab.od.mah.se.

[6] Brennan D S, Spencer A J, Slade G D. Prevalence of periodontal conditions among public-funded dental patients in Australia. Aust Dent J, 2001, 46: 114 –121.

[7] Frenchen J E, Sithole W D, Mwaenqa R, et al. National oral health survey Zimbabwe 1995: periodontal conditions. Int Dent J, 1999, 49: 10 –14.

[8] Petersen P E, Kaka M. Oral health status of children and adults in the Republic of Niger, Africa. Int Dent J, 1999, 49: 159 –164.

[9] 中华人民共和国香港特别行政区政府卫生署. 2001 年口腔健康调查. http://www.toothclub.gov.hk/tchi/tchi-news.html.

[10] Hu C Z, Huang C R, Rong S, et al. Periodontal conditions in elderly people of Shanghai, People's Republic of China, in 1986. Community Dent Health, 1990, 7 (1): 69 –71.

[11] Corbet E F, Wong M C M, Lin H C. Periodontal conditions in adult Southern Chinese. J Dent Res, 2001, 80 (5): 1480 –1485.

[12] Peng B, Petersen P E, Tai B J, et al. Changes in oral health knowledge and behaviour 1987 –1995 among inhabitants of Wuhan City, P. R. China. Int Dent

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

J, 1997, 47 (3): 142 – 147.

[13] Benigeri M, Brodeur J M, Pavette, et al. Community periodontal index of treatment needs and prevalence of periodontal conditions. J Clin Periodontol, 2000, 27: 308 – 312.

[14] 齐小秋. 第三次全国口腔健康流行病学调查报告. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[15] Wang Q T, Wu Z F, Wu Y F, et al. Epidemiology and preventive direction of periodontology in China. J Clin Periodontol, 2007, 34: 946 – 951.

[16] Bourgeois D M, Doury J, Hescot P. Periodontal conditions in 65 – 74 years old adults in France, 1995. Int Dent J, 1999, 49 (3): 182 – 186.

[17] Gokalp S G, Dogan B G, Tekcicek M T, et al. National survey of oral health status of children and adults in Turkey. Community Dent Health, 2010, 27 (1): 2 – 7.

[18] Stamm J W. Epidemiology of gingivitis. J Clin Periodontol, 1986, 13: 360 – 370.

[19] 全国牙病防治指导组. 第二次全国口腔健康流行病学抽样调查. 北京: 人民卫生出版社, 1999.

[20] Johnson N W. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Int Dent J, 1989, 39: 33 – 47.

[21] Ship J A, Beck J D. Ten-year longitudinal study of periodontal attachment loss in healthy adults. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1990, 17: 78 – 84.

[22] Albandar J M. Periodontal diseases in North America. Periodontology 2000, 2002, 29: 31 – 69.

[23] Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, et al. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. J Periodontol, 2006, 77 (3): 479 – 489.

[24] Ogawa H, Yoshihara A, Hirotomi A, et al. Risk factors for periodontal disease progression among elderly people. J Clin Periodontol, 2002, 29: 592 – 597.

[25] Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Epidemiology of periodontal diseases. J Periodontol, 2005, 76 (8): 1406 – 1419.

[26] Löe H, Anerud A, Boysen H, et al. Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. J Clin Periodontol, 1986, 13: 431 – 445.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[27] Beck J D, Sharp T, Koch G G, et al. A 5-year study of attachment loss and tooth loss in community-dwelling older adults. J Periodontal Res, 1997, 32: 516 - 523.

[28] Machtei E E, Hausmann E, Dunford R, et al. Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. J Clin Periodontol, 1999, 26: 374 - 380.

[29] 欧阳翔英，曹采方，Liu H，等，不同程度慢性牙周炎患者病情的两年自然进展．现代口腔医学杂志，2004，18（4）：355 - 357.

[30] Beck J D, Cusmano L, Green-Helms W, et al. A 5-year study of attachment loss in community dwelling older adults: incidence density. J Periodontal Res, 1997, 32: 506 - 515.

[31] Dye B D, Vargas C M. The use of a modified CPITN approach to estimate periodontal treatment needs among adults aged 20 - 79 years by sociodemographic characteristics in the United States, 1988 - 1994. Community Dental Health, 2002, 19: 215 - 223.

[32] Drake C W, Beck J D, Graves R C. Dental treatment needs in an elderly population. Journal Public Health Dentistry, 1991, 51: 205 - 211.

[33] Elter J R, Beck J D, Slade G D, et al. Etiologic models for incident periodontal attachment loss in older adults. J Clin Periodontol, 1999, 26: 113 - 123.

[34] 刘雪楠，陈育德，卞金有，等．影响牙周健康的相关因素分析．现代口腔医学杂志，2003，17（2）：136 - 139.

[35] Albandar J M. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontology 2000, 2002, 29: 177 - 206.

[36] Borrell L N, Taylor G W, Borgnakke W S, et al. Factors influencing the effect of race on established periodontitis prevalence. Journal of Public Health Dentistry, 2003, 63: 20 - 29.

[37] Craig R G, Boylan R, Yip J, et al. Prevalence and risk indicators for destructive periodontal diseases in 3 urban American minority populations. J Clin Periodontol, 2001, 6: 524 - 535.

[38] Craig R G, Yip J K, Mijares D Q. Progression of destructive periodontal diseases in three urban minority populations: role of clinical and demographic factors. J Clin Periodontol, 2003, 12: 1075 - 1083.

[39] 吴新建，姜毅，郭子杰，等．成年人牙周附着状况十年纵向研究．中华口腔医学杂志，2001，36（2）：108 - 111.

[40] Brodeur J M, Payette M, Benigeri M, et al. Periodontal diseases among Quebec

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

adults aged 35 to 44 years. Journal of Canadian Dental Association, 2001, 67: 34.

[41] Borges-Yanez S A, Irigoyen-Camacho M E, Maupome G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. J Clin Periodontol, 2006, 33: 184 – 194.

[42] Demetriou N, Tsami-Pandi A, Parashis A. Compliance with supportive periodontal treatment in private periodontal practice: A 14-year retrospective study. J Clin Periodontol, 1995, 66: 145 – 149.

[43] Unell L, So derfeldt B, Halling A, et al. Explanatory models for clinical and subjective indicators of periodontal disease in an adult population. J Clin Periodontol, 2000, 27: 22 – 29.

[44] Lin H C, Wong M C M, Wang Z L, et al. Oral health knowledge, attitudes, and practices of adults in Southern China. J Dent Res, 2001, 80 (5): 1466 – 1470.

PDG

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第二节
广州市牙周病流行情况的调查

20 世纪 20 ～ 30 年代，国外学者提出口腔卫生对口腔健康有影响。Löe（1965 年）首次描述了菌斑与牙周病的关系，认为龈上菌斑能引起牙龈肿胀，自此菌斑聚集与牙龈组织肿胀被普遍地联系起来。此后，学者们对牙周疾病与口腔卫生的关系进行了大量研究，证明了：细菌是牙周组织炎症的始动因子；菌斑、软垢、牙石是细菌生存的微环境；牙周疾病与口腔卫生之间存在着直接关系。通过对群体口腔健康（包括菌斑指数、牙石、牙龈出血、探诊深度和附着丧失等）的大样本量、代表性强的流行病学的调查研究，可获取群体口腔卫生状况和牙周病的信息，为牙周病的防治提供有效的决策依据。

2005 年第三次全国口腔健康流行病学调查后，广州市儿童及成年人的牙周病状况的研究资料不足。为了解近年来广州市牙周健康宣教工作的成绩，我们于 2007—2008 年对广州市人群的口腔卫生状况与牙周病的流行状况进行了调查，调查结果将为今后广州市开展有效的、针对性强的群体预防措施提供科学依据。

一、广州市 12 ～ 13 岁儿童牙龈炎患病情况及影响因素研究

儿童牙周健康是儿童口腔健康的重要组成部分，而牙龈炎是儿童人群最常见的牙周疾病。12 ～ 13 岁处于生理发育第二个高峰期的初期，也是儿童养成良好生活方式及口腔卫生行为习惯的关键时期。12 ～ 13 岁的儿童多数尚未养成良好的口腔健康行为习惯，口腔卫生较差，牙龈炎患病率高；同时 12 ～ 13 岁处于青春期前期，性激素水平开始改变，由于牙龈组织是性激素的靶器官，处于该年龄阶段的儿童更易患牙龈炎，因此 12 ～ 13 岁儿童是牙龈炎的易感人群。2005 年第三次全国口腔健康流行病学调查结果显示：12 岁儿童牙龈炎患病率为 57.7%，与 1995 年第二次全国口腔健康流行病学抽样调查结果（38.04%）相比，12 岁儿童牙龈炎患病率明显升高，牙龈炎已成为影响儿童口腔健康常见疾病之一。儿童牙龈炎的患病率在不同地区存在着明显的差异，2005 年第三次全国口腔健康流行病学调查结果显示：全国 12 岁儿童牙龈出血率为 57.7%，广东省 12 岁儿

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

童牙龈出血率为33.89%；梁焕友等（2004年）对广州市天河区960名居民的调查结果显示，12岁年龄组牙龈炎患病率为22.08%。不同地区间的牙龈炎患病率差异可能是由于不同调查样本人群的样本特点、年龄、种族、社会经济背景、诊断标准、检查方法等存在差异而引起的。

（一）样本选择

为了了解2005年以后，广州市有关12～13岁儿童牙龈炎患病情况，加强对该年龄段儿童牙龈健康的关注，筛选出影响该年龄段儿童牙龈健康的因素，进一步改善广州市儿童的口腔健康。我们于2008年6～12月，采用多阶段分层整群随机抽样的方法，根据广州城郊人口比约4∶1，从广州市10个市区和2个县级市中随机抽取4个市区和1个县级市（郊区），再从所抽取的4个市区及1个县级市中随机各抽取2所学校，从每所学校初一年级中随机整群抽取3个班级，调查受检儿童的牙龈炎患病情况和相关的危险因素。本次研究实际共调查1 115人，男性儿童占52.11%，女性儿童占47.89%，男女比为108.8∶100。

（二）患病情况

本次研究共检查了1 115名受检对象的6 690颗指数牙，其中3 102颗指数牙患有牙龈炎，轻度牙龈炎占63.73%，中度牙龈炎占32.01%，重度牙龈炎占4.26%。92.65%的儿童检出软垢，男女儿童分别有93.63%和91.57%检出软垢；49.15%的儿童检出牙石，男女儿童分别有51.98%和46.07%检出牙石。人均有软垢、牙石的指数牙分别为（4.46±1.77）颗和（1.42±1.78）颗。男性儿童检出牙石的人数比例高于女性儿童（$P=0.049$）。

结果显示：广州市12～13岁儿童牙龈炎患病率为72.65%，其中轻度牙龈炎患病率为38.65%，中度牙龈炎和重度牙龈炎患病率分别为28.16%和5.83%。人均有（2.77±2.25）颗指数牙患有牙龈炎。其中男性儿童牙龈炎患病率为77.45%，女性儿童牙龈炎患病率为67.42%，男女儿童人均患牙龈炎的指数牙分别为（3.07±2.26）颗和（2.45±2.19）颗。男性儿童牙龈炎患病率（$\chi^2=14.106$，$P<0.001$）和人均患牙龈炎的指数牙数目（秩和检验：$Z=4.694$，$P<0.001$）均高于女性儿童，同时，男性儿童牙龈炎较女性儿童严重（$\chi^2=18.803$，$P<0.001$）。

（三）影响因素

单因素分析显示样本人群的性别、父亲学历、母亲学历、每天刷牙次数、每次刷牙持续时间、牙科就医行为、前牙区牙列拥挤、前牙区牙列间隙、未充填龋与儿童牙龈炎相关。

Logistic回归多因素分析显示：性别、母亲学历、每天刷牙次数、软垢、牙石、前牙区牙列拥挤、未充填龋是广州市12～13岁儿童牙龈炎的危险因素，其中男女OR值比为1.00∶0.61；母亲学历初中以下、高中和大学以上OR值比为

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

1.00∶0.47∶0.23；每天刷牙≥2次OR值为0.42；软垢OR值为26.75；牙石OR值为33.08；前牙区牙列拥挤OR值为1.72；未充填龋OR值为1.69。即男性，母亲受教育程度低，每天刷牙次数≤1次，有软垢、牙石、前牙区牙列拥挤和未充填龋的儿童患牙龈炎的可能性更大。

（四）临床防治工作重点

牙龈炎是常见的儿童口腔疾病，但调查中发现，家长及儿童对牙周健康的关注度远远低于对龋齿的关注度，对牙周疾病的危害认识不足，导致牙周疾病的就诊率低（本次调查中牙龈出血、红肿的就诊率为3.83%）。这可能是近10年来我国儿童龋齿患病率显著下降，而牙龈炎患病率却明显升高的原因。

根据家长及儿童对牙周疾病的危害认识不足的现状，要加强对牙周疾病防治工作重要性的宣传。口腔专业医师和社区牙防宣教时，应向家长及儿童解释口腔菌斑、牙石的危害及保持口腔卫生的重要性；强调口腔清洁的质量，并解释清洁牙面的重要性，改善儿童的口腔卫生状况，培养他们保持口腔卫生的技能。通常家长尤其是母亲与儿童接触时间最多，他们的口腔健康知识、态度和口腔卫生行为对儿童的口腔健康知识、态度和口腔卫生行为有很大影响。因此，在儿童牙周疾病防治宣传中，应将母亲作为重要宣传对象之一，并根据牙龈炎患病率在性别和教育程度上的发病特点，在防治工作中，以男性、母亲受教育程度低的儿童为重点防治对象。

Brukiené等（2009年）对口腔健康促进结果进行综合分析时还发现，儿童、青少年口腔健康相关行为易反复。因此，在口腔健康宣传中应反复强调口腔健康相关行为，以多样化的教育方法来吸引儿童的注意，例如利用流行图标、公益广告等儿童感兴趣的方式宣传口腔健康知识，以取得更好的防治效果。

二、广州市成年人的牙周炎患病情况及影响因素研究

成年人牙周炎是最为常见的一类牙周病，由长期存在的慢性牙龈炎向深部牙周组织扩展而引起，且随着年龄的增长，其严重程度也增加。为了了解广州市18～74岁人群中牙周炎的患病状况，分析社会经济因素与牙周炎的关系，建立包括人口学背景资料、社会经济状况、个人行为习惯等方面的牙周炎危险因素模型，我们于2007～2008年对该年龄段的人群进行了牙周健康状况的流行病学调查。

（一）样本选择

调查中采用多阶段分层随机抽样方法，调查内容包括所有余留牙（第三磨牙除外）的牙周临床检查和问卷调查。牙周检查指标包括菌斑指数（plaque index，PLI）、牙石（calculus）、牙龈出血（gingival bleeding，GB）、探诊深度（probing depth，PD）和附着丧失（attachment loss，AL）。检查方法和记录标准参

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

考1997年世界卫生组织推荐的《口腔健康调查基本方法》和第三次全国口腔健康流行病学调查方案。牙周炎病例定义标准参照2007年美国CDC/牙周疾病监测司的定义标准。调查问卷是在2005年第三次全国口腔健康流行病学抽样调查所用的口腔健康调查问卷基础上，增加或调整有关内容设计而成。

共有2 970名受检者按调查设计要求完成了牙周临床检查和问卷调查。其中男性1 555人，占52.36%；女性1 415人，占47.64%，男女性别比例接近1:1。

（二）患病情况

调查分析显示广州市成年人群牙周炎的患病率为44.51%，其中男性47.27%，女性41.48%。牙周炎患病率随年龄增长而上升，随收入和教育程度的升高而降低；牙周袋和附着丧失情况严重，95%的人有≥4 mm的牙周袋，77%的人有≥4 mm的附着丧失，PD＝4～5 mm的位点检出率为15.07%，PD≥6 mm为0.62%，AL＝0～3 mm的位点检出率为86.12%，AL＝4～5 mm为10.73%；男性较女性明显。随着年龄增长，牙周袋≥6 mm、附着丧失≥6 mm的检出率均增高。人群的口腔卫生状况较差，99%的人有牙结石，97.57%受检牙菌斑指数≥2。

问卷调查分析反映广州市人群对牙周健康知识、保健行为的认知不足。对牙周炎有错误认识者占4.24%～35.99%，“不知道”者占27.31%～54.38%。听过牙周治疗者占23.84%，听过洁牙者占73.77%。但曾经接受过洁牙治疗者占32.63%，接受过牙周治疗者仅占7.81%，说明接受过牙周治疗的人员比例低。问卷调查还发现对牙周健康知识的认知程度随收入和教育水平的升高而增加，有健康行为和牙周治疗经历的人数比例也随之增加。

（三）影响因素

Logistic回归多因素分析显示年龄、性别、教育、不良行为习惯（如牙龈出血时服用药物）等是广州市18～74岁人群患牙周炎的危险因素。①年龄：随着年龄增长，OR值升高，患牙周炎的危险性增加。②性别：男性患牙周炎的危险性较女性高0.31倍。③教育：随着受教育程度下降，患牙周炎的危险性增加，初中以下教育程度者中患牙周炎的危险性比大学毕业者高0.42倍。④牙龈出血时通常服用药物者患牙周炎的OR值等于2.29。

（四）临床防治工作重点

现阶段广州市的牙周炎防治工作应结合预防口腔医学与社会口腔医学的方法，以促进良好口腔健康与功能为目的。加强广州市的牙周健康教育与促进活动，以电视、广播、报刊等大众易于获得的传播媒介为主要宣传渠道，以男性、中老年人、受教育程度为初中以下者为重点防治对象，结合口腔专业医师和社区牙防宣教，通过社区牙周防治保健工作，有针对性地进行牙周炎的防治工作，形成多层次的健康教育体系。针对错误传统观念，阐明不良行为习惯导致牙周炎的

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

危险性，提高人群对牙周疾病和治疗的认识。

研究认为以社区为基础的口腔保健服务是今后口腔疾病防治的主要模式。通过社区牙周防治保健工作，向人群提供预防保健治疗和指导，干预个体的不良行为，推广正确的刷牙方法，养成良好的口腔卫生习惯；并加强对洁牙等牙周病治疗的宣传，提高治疗就诊率，达到降低广州市成年人牙周炎患病率、促进口腔健康和改善生活质量的目的。

参考文献

[1] Morishita M, Aoyama H, Tokumoto K, et al. The concentration of salivary steroid hormones and the prevalence of gingivitis at puberty. Adv Dent Res, 1988, 2(2): 397 – 400.

[2] 广州市统计局. 广州统计年鉴 2008. 北京：中国统计出版社，2008.

[3] 世界卫生组织编. 口腔健康调查基本方法. 凌均棨，陈少琼，程斌，等，译. 4 版. 北京：人民卫生出版社，1999.

[4] 傅民魁，张丁，王邦康，等. 中国 25 392 名儿童与青少年错䶮畸形患病率的调查. 中华口腔医学杂志，2002，37（5）：371 – 373.

[5] 孟焕新. 牙周病学. 3 版. 北京：人民卫生出版社，2008：138 – 139.

[6] 傅民魁. 口腔正畸学. 5 版. 北京：人民卫生出版社，2007.

[7] 齐小秋. 第三次全国口腔健康病学流行学调查报告. 北京：人民卫生出版社，2008.

[8] Brukienė V, Aleksejūnienė J. An overview of oral health promotion in adolescents. International Journal of Paediatric Dentistry, 2009, 19: 163 – 171.

[9] 吴坚. 广州市成年人牙周炎及其病原微生物的流行病学研究 [D]. 广州：中山大学，2008.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第二章 牙周病的易感因素

20世纪60年代，牙周病流行病学学者曾一度认为：由于细菌是牙周病的始动因素，而牙龈炎是牙周炎的早期临床表现，牙龈炎将最终导致牙周支持组织的破坏，发展为牙周炎，因此每个人患重度牙周炎的机会均等；同时年龄是牙周炎的易感因素之一。随着牙周病流行病学的进一步研究，人们发现：牙周菌斑的量与牙周病的发生和严重程度并不一定呈正相关，人群中患重度牙周炎的患者仅占5%～20%，而大多数牙周病患者只表现为轻、中度牙周炎；携带牙周炎易感因素患者通常在青少年时期即出现严重的牙周支持组织破坏及一系列的临床症状。因此，宿主的遗传易感性在牙周病的发生和发展中起着重要作用。

近年来，人们对牙周病的发生、发展有了进一步的认识。研究普遍认为：牙周病的发生存在着高危人群和易感个体，宿主本身的易感因素和危险因素越来越被人们所关注。在运用多变量方法研究牙周病的患病率和严重程度与相关易感因素的相关性中，发现比较明确的牙周病易感因素包括遗传因素、吸烟、心理因素等。预防保健措施，并评价这些对策和措施的实施效果。由于各地区牙周病的流行病学调查的方法、人群的年龄组成、种族（人群）、社会经济背景等各不相同，因此其调查结果不能直接做比较，但我们还是可以从中发现某些流行规律和特征。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第一节
遗传因素与牙周病

牙周病的遗传方式比较复杂，要确定遗传因素在牙周病发病中的作用，只有通过对资料完整的大量患者的家系进行严谨的推理分析，充分认识到遗传和环境之间复杂的相互作用，方能得出可靠的令人信服的结果。目前，多数学者支持牙周病可能是一种多基因遗传病，即相当多的微效基因共同参与，加上环境因素如吸烟、菌斑堆积等所引起的。

一、家系研究（Familial Aggregation Analysis）

家系研究主要遵循孟德尔遗传定律，其方式有常染色体显性遗传（autosomal-dominant inheritance）、常染色体隐性遗传（autosomal-recessive inheritance）和 X 性连锁显性遗传（X-linked dominant inheritance）、X 性连锁隐性遗传（X-linked recessive inheritance）。同时家系研究还要考虑家庭成员的生活环境和行为方式等混杂因素，包括受教育程度、饮食习惯、营养状况、社会经济状况、家庭成员间细菌传播及系统性疾病的影响。一系列的家系研究发现牙周病常发生于同一家族里有血缘关系者，两代以上的牙周病患者家系研究可证实牙周病有家庭集聚性，同时提示某些遗传基因在牙周病的发病中起决定性的作用。Saxen 等（1980 年、1984 年）的两个研究分别发现：有 31 例青少年牙周炎患者的家系中，64 名同代人有 11 人患有青少年牙周炎；另一个有 30 例青少年牙周炎患者的家系中，52 名同代人有 9 人患有青少年牙周炎，遗传比率符合常染色体隐性遗传模式。Shapira 等（1997 年）对青春前期牙周炎的一个家系进行了研究，家系中 50% 的个体都患病，且双胞胎患有相似的牙周炎，具有常染色体显性遗传的遗传特点。

二、基因多态性研究（Gene Polymorphism）

多态性（polymorphism）是指在一个生物群体中，同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型（genotype）或等位基因（allele），亦称遗传多态性

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

(genetic polymorphism)或基因多态性。从本质上来讲，多态性的产生在于基因水平上的变异，一般发生在基因序列中不编码蛋白的区域和没有重要调节功能的区域。对于个体而言，基因多态性碱基顺序终生不变，并按孟德尔规律世代相传。基因多态性最常见的形式是单核苷酸多态性（single mucleotide polymorphism，SNP），SNP 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性。它是人类可遗传的变异中最常见的一种，占所有已知多态性的 90%以上。SNP 在人类基因组中广泛存在，平均每 500 ～ 1 000 个碱基对中就有 1 个，估计其总数可达 300 万个甚至更多。SNP 所表现的多态性只涉及单个碱基的变异，这种变异可由单个碱基的转换（transition）或颠换（transversion）所引起，也可由碱基的插入或缺失所致。但通常所说 SNP 并不包括后两种情况。

SNP 自身的特性决定了它更适合于对复杂性状与疾病的遗传解剖以及基于群体的基因识别等方面的研究：①SNP 数量多，分布广泛。据估计，人类基因组中每 1 000 个核苷酸就有一个 SNP，人类 30 亿碱基中共有 300 万个以上的 SNP。②SNP 适于快速、规模化筛查。组成 DNA 的碱基虽然有 4 种，但 SNP 一般只有两种碱基组成，所以它是一种二态的标记，即二等位基因（biallelic）。由于 SNP 的二态性，非此即彼，在基因组筛选中 SNP 往往只需 +/- 的分析，而不用分析片段的长度，这就有利于发展自动化技术筛选或检测 SNP。③SNP 等位基因频率容易估计。采用混合样本估算等位基因的频率是种高效快速的策略。④易于基因分型。SNP 的二态性，也有利于对其进行基因分型。2001 年国际 HapMap 计划研究显示人类基因组中大约有 142 万个 SNP，仅 6 万个 SNP 位于外显子，基因结构性的改变会产生实质性转录功能影响，从数量和结构上会影响到相应蛋白产物。目前研究较多的牙周病易感基因主要有以下几类。

（一）人类白细胞抗原（Human Leukocyte Antigen，HLA）基因多态性

HLA 复合体是人类的主要组织相容性复合体（MHC），是脊椎动物某一染色体上编码的主要组织相容性抗原，是控制细胞间相互识别、调节免疫应答的一组紧密连锁的基因群。HLA 复合体是迄今所知人类多态性最丰富的由一系列紧密连锁的基因座位所组成的遗传系统，定位于第 6 号染色体短臂 6p21 -31 区，长 3 600 kb。此区域有以下几个特点：①是免疫功能相关基因中最集中、最多的一个区域，128 个基因中 39. 8% 的基因产物均有免疫功能；②是基因密度最高的一个区域，平均每 16 kb 就有一个基因；③是多态性最丰富的一个区域；④是与疾病关联最为密切的一个区域。HLA 复合体是迄今已知的人体最复杂的基因体系，并已证实在许多疾病中起重要作用。目前，对人类白细胞抗原与牙周病的研究主要集中在 HLA - Ⅱ类基因上。

HLA - Ⅱ类基因具有多态性的氨基酸残基主要分布于 α_1 和 β_1 区的 3 ～ 4 个不连续区域，在这个区域内任何氨基酸的非保守性变化都能够改变抗原结合部位

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

的结构并影响 HLA－Ⅱ类基因的功能。迄今，研究较多的主要是 HLA－DRB1＊1501、HLA－DQB1＊0602 等位基因与牙周炎的相关性。众多学者一致认为侵袭性牙周炎患者携带 HLA－DRB1＊1501、HLA－DQB1＊0602 的频率较牙周健康者高，解释的原因有如下两种：①HLA－DQ 分子链第 57 位表达的天冬氨酸可通过氢键与牙龈卟啉单胞菌（porphyromonas gingivalis，Pg）外膜蛋白上 T 细胞抗原结合，携带 HLA－DRB1＊1501、HLA－DQB1＊0602 基因型的人群在受到某些细菌（如 Pg）感染时可以表达出 T 细胞的快速反应，从而使患者感染侵袭性牙周炎的可能性增加；②携带等位基因 HLA－DRB1＊1501、HLA－DQB1＊0602 的牙周炎患者的牙周组织中性粒细胞对 *N*－甲硫氨酸－亮氨酸－苯丙氨酸（FMLP）的趋化能力显著减弱，认为该位点与中性粒细胞的趋化反应有关，从而影响牙周炎的进展。

（二）白细胞介素－1（Interleukin－1，IL－1）基因多态性

基因多态性在众多细胞因子中，与牙周炎相关性研究最多的当数 IL－1 炎症反应调节因子，与慢性炎症的活跃性有密切的关系。IL－1 基因簇，定位于染色体 2q13－q21 区，人类主要组织相容性复合体内，它包含有 IL－1A、IL－1B 和 IL－1RN 三个相关基因，全长为 430 kb。其中的相关基因 IL－1A、IL－1B 分别编码 IL－1α、IL－1β，完整的 IL－1A 和 IL－1B 分别为 10.5 kb 和 7.8 kb。

多数研究认为 IL－1A－889（＋4845）等位基因、IL－1B＋3954（＋3953）等位基因和 IL－1RN 和 IL－1RA 基因是牙周病的易感因素，这些基因与牙周组织的破坏程度有关。然而白种人和非白种人的病例对照研究有很大差异：白种人群携带 IL－1A－889（＋4845）等位基因的频率为 35％～79％，而亚洲人群携带该等位基因的频率是 8％～23％，远小于其他种族人群；白种人群携带 IL－1B＋3954（＋3953）等位基因的频率为 13％～74％，而亚洲人群携带该基因的频率小于等于 10％。因此，牙周病基因多态性在各种族人群的易感性不同。

多数的研究还发现牙周病的易感性与 IL－1A－889，IL－1B＋3954（＋3953）和 IL－1RN 的同时存在高度相关，并由此推测，牙周病的易感性与基因复合相关。McDevitt 等（2000 年）和 Lopez 等（2005 年）的研究认为 IL－1 复合基因多态性是白种人牙周炎的易感基因；Agrawal 等（2006 年）对非白种人的研究也得出同样的结论。梁焕友等（2001 年）的研究则发现：IL－1B+3954（＋3953）等位基因 2 可作为（汉族）成人牙周炎发展危险性的候选基因之一；若同时携带 IL－1A（－889）等位基因 2，成人牙周炎发展速度加快，牙周破坏程度加重，发展为重度牙周炎的危险性增大。

IL－1 基因组多态性与牙周病易感性关系较为复杂，受种族、环境、行为等的影响。为了进一步明确其多态性与牙周病发生发展之间的关系，需要针对不同种族人群，在均衡了环境和行为因素的影响后，才能得出较为可靠的结论。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（三）肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）基因多态性

TNF是一个拥有很强免疫功能的炎症细胞因子，定位于染色体6p21.3，全长3 kb，包含4个外显子，最后一个外显子编码80%以上分泌蛋白。TNF由单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞分泌，它能诱导趋化因子和环氧合酶的产生，加剧炎症反应。关于肿瘤坏死因子基因多态性与牙周病的研究很多，但结论并不一致。Chiu（2005年）、Donati（2005年）、Folwaczny（2004年）、Galbraith（1999年）、Shapira（2001年）等对捷克人、荷兰人、波兰人及美国人所做的病例对照研究认为：TNF－α－308是这些人群牙周炎的易感基因；Craandijk（2002年）、Endo（2001年）、Galbraith（1999年）、Kinane（1999年）等的研究认为慢性牙周炎的易感性与TNF－α－1031、TNF－α－863、TNF－α－857等基因型有关；Soga等（2003年）对日本人中64例重度牙周炎患者及65例健康者的单核苷酸多态性研究中，发现重度牙周炎组TNF－α－1031、－863及－857携带SNP的频率高于健康对照组，并与日本人的重度牙周炎有关。然而，Craandijk等（2002年）对94例慢性牙周炎患者及264例健康者中的单核苷酸多态性研究中发现TNF－α－376、－308、－238和＋489位点SNP与牙周病的易感性无关；Galbraith等（1998年）对高加索人中32例慢性牙周炎与32例健康者外周血的研究中发现TNF－α在－238、－308及＋252的基因型分布与牙周病的易感性无关；Endo等（2001年）研究发现TNF－α－1031（T/C），－863（C/A），－857（C/T），－308（G/A），和－238（G/A）在日本人46例早发性患者和106例健康人中分布无差别。

（四）维生素D受体（Vitamin D Receptor，VDR）基因多态性

维生素D是一种重要的骨代谢调节激素，对钙磷代谢的调节作用需通过其受体来实现，其特异性受体为VDR，因此VDR基因的多态性可能是影响骨代谢及骨密度的一个因素，也可能是相关骨病的遗传性危险因素。牙槽骨吸收是牙周炎的典型特点之一，基于此观点推测，VDR基因的多态性可能与牙周炎的易感性相关。人的VDR基因位于第12号染色体上，定位于12q13。在VDR基因的3′端存在可以用限制性内切酶BsmⅠ、ApaⅠ和TaqⅠ酶切鉴别的单核苷酸多态性，位于VDR基因的第8内含子和第9外显子上。

Henning等（1999年）的研究发现TaqⅠVDR基因多态性可能影响了机体骨代谢的状况，从而影响了宿主对侵袭性牙周炎和骨质疏松症的易感性。Tachi等（2001年）对168例慢性牙周炎患者与VDR基因多态性的相关性研究显示VDR基因的T/T基因型是慢性牙周炎的危险因子，并由此推断骨代谢的不同将影响宿主对牙周炎的易感性。Inagaki等（2003年）研究了维生素D受体ApaⅠ（A/a）和TaqⅠ（T/t）多态性与牙周炎进展情况的关系，发现携带ApaⅠ（A/A）基因型的个体牙周炎进展较快。英国学者Brett等（2005年）对白种人的VDR

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

基因多态性与侵袭性牙周炎关系做了研究，Taq Ⅰ（T/t）等位基因的频率在对照组为44%，在牙周炎组为34%。

国内的相关研究也有同样的结论，张立等（2004 年）对 VDR 基因多态性与牙周炎易感性的研究认为，携带 Tt 型 VDR 基因可能是中国汉族女性患侵袭性牙周炎的危险因素。王春先等（2009 年）的研究发现 VDR 基因 Taq Ⅰ位点单核苷酸多态性与汉族人群重度慢性牙周炎易感性可能存在一定的联系。然而，李升等（2007 年）对 Taq Ⅰ VDR 基因多态性与慢性牙周炎易感性进行了 Meta 分析，研究中涉及 388 名慢性牙周炎患者和 355 名对照者，结果发现 Taq Ⅰ VDR 基因多态性与慢性牙周炎的易感性无关，与上述的研究结果不同。

（五）IgG2 Fc 段受体（FcγR）基因多态性

Fcγ 受体和牙周组织免疫屏障密切相关，并影响牙周病的发生和发展。Yamamoto 等（2004 年）对白种人群进行了一项调查，其中慢性牙周炎患者 213 人，健康对照者 209 人，用 PCR 技术检查两组研究对象携带 FcγRⅡa－R/R131，R/H131 与 H/H131 三个基因型的频率，结果显示病例组和对照组携带 FcγRⅡa－H/H131 的频率分别为 36.6% 和 25.4%，差异有统计学意义（$P=0.04$）。

许多研究还证实不同种族中 FcγR 编码基因多态性与侵袭性牙周炎有一定的相关性。Kobayashi 等（2000 年）选取 38 个早发性牙周炎患者，83 个侵袭性牙周炎患者和 107 个正常对照组做病例对照研究，检查各组研究对象携带 FcγRⅢb－NA2 等位基因的比率，发现 FcγRⅢb－NA2 和 FcγRⅢa－158F 可能是日本人患早发性牙周炎的易感基因。Chung 等（2003 年）研究了 FcγRⅡa 和 FcγⅢb 基因型在 50 例慢性牙周炎、30 例侵袭性牙周炎患者和 74 名健康对照者中的分布情况，发现侵袭性牙周炎组的 FcγRⅡa－R131 基因型高于慢性牙周炎组（$P=0.01$）。Loos 等（2003 年）选择白种人和非裔美国人进行 FcγRⅡa、Ⅲa 和Ⅲb 基因型多态性和牙周炎相关性研究，结果显示携带 FcγRⅡa－H131 和 FcγⅢa－158V 基因型牙周炎患者比对照组高（$P=0.034$），校正其他混杂因素后，侵袭性牙周炎患者 FcγRⅡa－H/H131 基因型频率比对照组高（$P=0.026$），被推测可能是侵袭性牙周炎的易感因素。国内张华湘等（2003 年）研究认为 FcγRⅢb－NA1/NA1 基因型可能是中国人侵袭性牙周炎的易感基因，Ho 等（2009 年）研究 FcγRⅢb 基因型在 93 例侵袭性牙周炎患者、372 例慢性牙周炎患者和 158 例健康对照组的分布，发现侵袭性牙周炎组携带该基因的频率高于慢性牙周炎组和对照组，但是在慢性牙周炎组和对照组分布无显著差异。

然而一些研究发现 FcγR 编码基因多态性与牙周病的关系并不明确。Meisel（2001 年）通过检测 154 名白种人携带 FcγRⅡa，FcγRⅢa，以及 FcγRⅢb 基因型的频率，发现轻、中、重度牙周炎患者携带这三种基因型及三者的复合基因的频率无显著性差异。Yoshihara 等（2001 年）的研究认为，VDR 与 FcγRⅢb 基因

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

型不是早发性牙周炎患者的易感基因，但是二者的复合基因型与早发性易感性密切相关。Chung 等（2003 年）的研究表明，FcγRⅡa 和 FcγRⅢb 基因型在慢性牙周炎、侵袭性牙周炎患者及正常对照组中的分布无差异。Wolf 等（2006 年）的研究认为，FcγRⅡa－（131R/H）或 FcγRⅢb－（NA1/NA2）与牙周炎的易感性无关。

（六）基质金属蛋白酶－1（Matrix Metalloproteinase Polymorphism，MMP－1）基因多态性

基质金属蛋白酶家族（MMPs）是一组结构上有 Zn^{2+} 的内源性肽酶，主要参与细胞外基质的降解，目前发现 MMPs 是一组有 28 个成员的蛋白酶家族，基于它们结构和底物的特异性，MMPs 可分为胶原酶、基质溶解素、基质溶解素样 MMPs、明胶酶、膜型 MMPs 等 6 组，其中 MMP－1 在牙周组织的降解中起重要作用，并主要由牙龈成纤维细胞、牙龈上皮细胞和牙周膜细胞等合成分泌。MMP－1 基因定位于染色体 11q22.2－22.3，MMP－1 启动子在－1607bp 由于鸟嘌呤 G 的插入而形成 5'－GAT－3'（1G）和 5'－GGAT－3'（2G）；MMP－1 启动子的 2G 等位基因可能影响 MMP－1 基因的转录活性，进而影响 MMP－1 的表达；通过连锁分析发现－159bp（A/G）常和－1607bp（1G/2G）等位基因连锁；MMP－1 启动子基因 SNP 可以提高 MMP－1 基因转录水平和蛋白质的表达，从而利于细胞外间质的降解，尤其是加速Ⅲ型胶原的降解，推测 MMP－1 启动子基因的 SNP 可能与牙周病存在相关性。

Holla 等（2004 年）研究证实 MMP－1 启动子基因－1607bp 的 SNP 与吸烟人群的慢性牙周炎具有相关性，在非吸烟人群中不具有相关性，这表明其 SNP 对牙周炎的病理发生有一定的影响。de Souza 等（2005 年）通过检测巴西正常人群和慢性牙周炎患者 MMP－1 启动子基因的 SNP，结果表明正常人群中 MMP－1－1607bp（2G/2G）基因型的频率为 4.87%，中度慢性牙周炎患者中频率为 52.1%，而重度慢性牙周炎患者中频率为 69.2%。此外正常人群中 2G 纯合子的比例为 2.43%，中度慢性牙周炎中 2G 纯合子的比例为 25%，而重度慢性牙周炎患者中 2G 纯合子的比例为 46.15%。曹正国等（2005 年）的研究也发现 MMP－1 启动子基因－1607bp（1G/2G）的 SNP 可能是我国汉族人群侵袭性的遗传易感基因。这些研究提示 MMP－1 启动子基因的 SNP 与牙周病的破坏程度密切相关，且可能是重度慢性牙周炎患者的一个易感因子，可作为重度慢性牙周炎的一种遗传标记。

参考文献

[1] Löe H, Anerud A, Boysen H, et al. Natural history of periodontal disease in

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. J Clin Periodontol, 1986, 13 (5): 431 -445.
[2] Shapira L, Schlesinger M, Bimstein E. Possible autosomal-dominant inheritance of prepubertal periodontitis in an extended kindred. J Clin Periodontol, 1997, 24 (6): 388 -393.
[3] Saxen L, Nevanlinna H R. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. Clinical Genetics, 1984, 25 (4): 332 -335.
[4] Saxen L. Heredity of juvenile periodontitis. Journal of Clinical Periodontology, 1980, 7 (4): 276 -288.
[5] Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt S C. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature, 2001, 409 (6822): 928 -933.
[6] Biokman P J, SaPer M A, Samraoui B, et al. Structure of the human class I histocompatibility:antigen. Nature, 1987: 329 (6139): 506 -518.
[7] Ohyama H, Takashiba S, Oyaizu K, et al. HLA class I genotypes associated with early-onset periodontitis: DQB1 molecular primarily confers susceptibility to the disease. J Periodontol, 1996, 67 (9): 888 -894.
[8] Takashiba S, Ohyama H, Oyaizu K, et al. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early onset periodontitis. J Periodontal Res, 1999, 34 (7): 374 -378.
[9] Okada M, Awane S, Suzuki J, et al. Microbiological, immunological and genetic factors in family members with periodontitis as a manifestation of systemic disease, associated with hematological disorders. J Periodontal Res, 2002, 37 (4): 307 -315.
[10] 张韶君，杨爱玲，章锦才，等. HLA -DRBI * 1501 位点基因多态性与重度慢性牙周炎易感性的相关关系研究. 上海口腔医学，2004，13 (3): 182 -185.
[11] Gore E A, Sanders J J, Pandey J P, et al. Interleukin -1 beta +3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. J Clin Periodontol, 1998, 25 (10): 781 -785.
[12] Laine M L, Farré M A, González G, et al. Polymorphisms of the interleukin -1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. J Dent Res, 2001, 80 (8): 1695 -1699.
[13] Thomson W M, Edwards S J, Dobson-le D P, et al. IL -1 genotype and adult periodontitis among young New Zealanders. J Dent Res, 2001, 80 (8): 1700

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

-1703.

[14] Rogers M A, Figliomeni L, Baluchova K, et al. Do interleukin -1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? J Periodontal Res, 2002, 37 (1): 37-41.

[15] Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, et al. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. J Clin Periodontol, 2003, 30 (1): 35-41.

[16] Brett P M, Zygogianni P, Griffiths G S. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. J Dent Res, 2005, 84 (12): 1149-1153.

[17] López N J, Jara L, Valenzuela C Y, et al. Association of interleukin -1 polymorphisms with periodontal disease. J Periodontol, 2005 , 76 (2): 234-243.

[18] Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, et al. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. J Clin Periodontol, 2006, 33 (11): 765-770.

[19] Tervonen T, Raunio T, Knuuttila M, et al. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. J Clin Periodontol, 2007, 34 (5): 377-383.

[20] Wagner J, Kaminski W E, Aslanidis C, et al. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 2007, 34 (10): 823-827.

[21] Struch F, Dau M, Schwahn C, et al. Interleukin-1 gene polymorphism, diabetes, and periodontitis: results from the study of health in pomerania (SHIP) . J Periodontol, 2008, 79 (3): 501-507.

[22] Geismar K, Enevold C, Sørensen L K, et al. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. J Periodontol, 2008, 79 (12): 2322-2330.

[23] Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, et al. Distribution of interleukin-1beta (+3954) and IL-1alpha (-889) genetic variations in a Thai population group. J Periodontol, 2003 , 74 (12): 1796-1802.

[24] Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, et al. The interleukin-1 and Fcgamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol, 2007, 78 (12): 2311-2318.

[25] Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. J Clin Periodontol,

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

2003, 30 (6): 524 –531.

[26] Gonzales J R, Michel J, Rodríguez E L, et al. Comparison of interleukin –1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. Eur J Oral Sci, 2003, 111 (5): 395 –399.

[27] Droździk A, Kurzawski M, Safronow K, et al. Polymorphism in interleukin –1beta gene and the risk of periodontitis in a Polish population. Adv Med Sci, 2006, 51 (Suppl) 1: 13 –17.

[28] Gustafsson A, Ito H, Asman B, et al. Hyper-reactive mononuclear cells and neutrophils in chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 2006, 33 (2): 126 –129.

[29] Berdeli A, Emingil G, Gürkan A, et al. Association of the IL –1RN2 allele with periodontal diseases. Clin Biochem, 2006, 39 (4): 357 –362.

[30] Moreira P R, de Sa A R, Xavier G M. A functional interleukin –1 beta gene-polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. Journal of Periodontal Research, 2005, 40 (4): 306 –311.

[31] McDevitt M J, Wang H Y, Knobelman C, et al. Interleukin –1 genetic association with periodontitis in clinical practice. J Periodontol, 2000, 71 (2): 156 –163.

[32] 梁焕友，吴坚，刘国萍．汉族成人牙周炎患者白细胞介素 –1 基因多态性分析．中山大学学报：医学科学版，2001，22（6）：468 –472.

[33] 吴坚，刁惠波，唐倩，等．IL –1B 基因多态性与汉族慢性牙周炎临床指标的相关性．中山大学学报：医学科学版，2004，s2：58 –59.

[34] Agrawal A A, Kapley A, Yeltiwar R K, et al. Assessment of single nucleotide polymorphism at IL –1A +4845 and IL –1B +3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in maharashtrian ethnicity. J Periodontol, 2006, 77 (9): 1515 –1521.

[35] Chiu Y F, Chuang L M, Hsiao CF, et al. An autosomal genome-wide scan for loci linked to pre-diabetic phenotypes in nondiabetic Chinese subjects from the Stanford Asia-Pacific program of hypertension and insulin resistance family study. Diabetes, 2005, 54: 1200 –1206.

[36] Donati M, Berglundh T, Hytonen A-M, et al. Association of the –159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the 308 TNFA and Q551R IL –4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. J Clin Periodontol, 2005, 32: 474 –479.

[37] Folwaczny M, Glas J, Torok H P, et al. Lack of association between the TNF al-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

pha G－308 promoter polymorphism and periodontal disease. J Clin Periodontol, 2004, 31: 449－453.

[38] Galbraith G M, Hendley T M, Sanders J J, et al. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. J Clin Periodontol, 1999, 26: 705－709.

[39] Shapira L, Stabholz A, Rieckmann P, et al. Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF) -alpha promoter region in families with localized early-onset periodontitis. J Periodontal Res, 2001, 36: 183－186.

[40] Craandijk J, van Krugten M V, Verweij C L, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. J Clin Periodontol, 2002, 29 (1): 28－34.

[41] Costa A M, Guimarães M C, de Souza ER, et al. Interleukin－6 (G－174C) and tumour necrosis factor-alpha (G－308A) gene polymorphisms in geriatric patients with chronic periodontitis. Gerodontology, 2010, 27 (1): 70－75.

[42] Trombone A P, Cardoso C R, Repeke C E, et al. Tumor necrosis factor-alpha－308G/A single nucleotide polymorphism and red-complex periodontopathogens are independently associated with increased levels of tumor necrosis factor-alpha in diseased periodontal tissues. J Periodontal Res, 2009, 44 (5): 598－608.

[43] Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, et al. Interleukin－1 and tumor necrosis factor－alpha gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. Oral Sci, 2008 , 50 (2): 151－159.

[44] Endo M, Tai H, Tabeta K, et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the 5 ¢ -flanking region of tumor necrosis factor-alpha gene in Japanese patients with early-onset periodontitis. J Periodontol, 2001, 72: 1554－1559.

[45] Galbraith G M, Hendley T M, Sanders J J, et al. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. J Clin Periodontol, 1999, 26: 705－709.

[46] Kinane D F, Hodge P, Eskdale J, et al. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin－10 and tumour necrosis factor loci in early-onset periodontitis. J Periodontal Res, 1999, 34: 379－386.

[47] Galbraith G M, Steed R B, Sanders J J. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. J Periodontol, 1998, 69 (4): 428－433.

[48] Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with periodontal diseases in Japanese and Chinese . Nucleic Acids

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

Res Suppl, 2001 (1): 111 – 112.

[49] Inagaki K, Krall E A, Fleet J C. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. Journal of Periodontology, 2003, 74 (2): 161 – 167.

[50] Henning B J, Parkhill J M, Chapple I L, et al. Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early onset periodontal diseases. J Periodontol, 1999, 70 (9): 1032 – 1038.

[51] Sun J, Meng H, Cao C, et al. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and periodontitis. J Periodontal Res, 2002, 37 (4): 263 – 267.

[52] 王春先，阎玉霞，章锦才，等．维生素 D 受体 Taq I 位点单核苷酸多态性与重度慢性牙周炎易感性的相关性．广东医学，2009，30 (4)：548 – 550.

[53] 章锦才，耿华欧，马文波，等．维生素 D 受体基因多态性与汉族人群慢性牙周炎易感性的关系．中华口腔医学杂志，2005，40 (1)：50 – 53.

[54] 李升，杨明华．维生素 D 受体基因 Taq I 位点多态性与慢性牙周炎易感性的 Meta 分析．临床口腔医学杂志，2007，23 (4)：204 – 206.

[55] Zhang L, Meng H, Zhao H, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms in patients with periodontitis. J Periodontal Res, 2004, 39 (5): 362 – 366.

[56] Chung H Y, Lu H C, Chen W L. Gm (23) allotypes and Fcgamma receptor genotypes as risk factors for various forms of periodontitis. J Clin Periodontol, 2003, 30 (11): 954 – 960.

[57] Loos B G, Leppers-Van de Straat F G, Van de Winkel J G, et al. Fcgamma receptor polymorphisms in relation to periodontitis. J Clin Periodontol, 2003, 30 (7): 595 – 602.

[58] 张华湘，谢昊，任铁冠．FcγRⅢB 基因、G2m (23) 因子与侵袭性牙周炎的研究．中华口腔医学杂志，2003，38 (2)：129 – 131 .

[59] Ho Y P, Yang Y H, Ho K Y, et al. The association of Fcgamma receptor Ⅲb genetic polymorphism and susceptibility to periodontitis in Taiwanese individuals. J Clin Periodontol, 2010, 37 (2): 145 – 151.

[60] Yamamoto K, Kobayashi T, Grossi S, et al. Association of Fcgamma receptor Ⅱa genotype with chronic periodontitis in Caucasians. J Periodontol, 2004, 75 (4): 517 – 522.

[61] Wolf D L, Neiderud A M, Hinckley K, et al. Fcgamma receptor polymorphisms and periodontal status: a prospective follow-up study. J Clin Periodontol, 2006, 33 (10): 691 – 698.

[62] Yoshihara A, Sugita N, Yamamoto K, et al. Analysis of vitamin D and Fcgam-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

ma receptor polymorphisms in Japanese patients with generalized early-onset periodontitis. J Dent Res, 2001, 80 (12): 2051 –2054.

[63] Meisel P, Carlsson L E, Sawaf H, et al. Polymorphisms of Fc gamma-receptors RⅡa, RⅢa, and RⅢb in patients with adult periodontal diseases. Genes Immun, 2001, 2 (5): 258 –262.

[64] Kobayashi T, Sugita N, vander Pol W L, et al. The Fcgamma receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. J Periodontol, 2000, 1 (9): 1425 –1432.

[65] Ravanti L, Kahari V M. Matrix metalloporteinases in wound repair (review). Int J Mol Med, 2000, 6 (4), 391 –407.

[66] de Souza A P, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga R M, et al. Analysis of the MMP –9 (C –1562T) and TIMP –2 (G –418C) gene promoter polymorphisms in patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 2005, 32 (2): 207 –211.

[67] Hollá L I, Jurajda M, Fassmann A, et al. Genetic variations in the matrix metalloproteinase –1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population. J Clin Periodontol, 2004, 31 (8): 685 –690.

[68] Itagaki M, Kubota T, Tai H, et al. Matrix metalloproteinase –1 and –3 gene promoter polymorphisms in Japanese patients with periodontitis. J Clin Periodontol, 2004, 31 (9): 764 –769.

[69] Cao Z, Li C, Jin L, et al. Association of matrix metalloproteinase –1 promoter polymorphism with generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. J Periodontal Res, 2005, 40 (6): 427 –431.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第二节
吸烟与牙周病

人类吸烟的历史已有500多年，现在吸烟已经成为人们的一种普遍嗜好。大量的研究表明，吸烟是危害人类健康的一个非常重要的因素，烟草燃烧时释放的烟雾中含有4 000多种毒性物质，主要有害物质有尼古丁、焦油、一氧化碳、胺类、酚类、氮氧化物等。目前，我国约有3.5亿吸烟者，占世界烟民的1/3，尤为让人担忧的是，我国青年人吸烟的比例不仅没有下降，而且有上升的趋势。吸烟影响人体的健康，可引发许多全身重要系统的病变，除导致心血管疾病、肺病等相关疾病外，对牙周病的发生、发展同样有着重要影响。多年来，口腔工作者进行了大量的研究工作，已证实吸烟是与牙周病相关的高危因素之一，吸烟可明显影响牙周病的发生和发展，香烟中的毒性物质可影响牙周组织中一些细胞的生长、增殖和附着。吸烟人群患牙周病的危险性是非吸烟人群的5～6倍，而且暴露量越大，危险性也越高。从现有的文献可推测：日均吸烟量为20支，且超过20年烟龄的人群患牙周病的危险性增加了20倍，相当于吸烟患者患肺癌的危险性。

一、吸烟对牙周病临床表现的影响

目前学者们普遍认为：吸烟与牙结石沉积、牙周探诊出血、牙周袋深度、附着水平丧失、牙槽骨丧失、牙缺失量等有关。吸烟者的牙周病临床症状明显重于非吸烟者，临床检查中多见患牙出现深的牙周袋、附着水平丧失明显、牙槽骨吸收多，并且患者的牙缺失多。

牙石是一种沉积于牙面或修复体表面的钙化或正在钙化的牙菌斑及软垢，牙石量（特别是龈下牙石量）与牙龈炎症之间呈正相关，是牙龈出血、牙周袋加深、牙槽骨吸收、牙周病发展的一个重要致病因素。吸烟者口腔卫生一般较差，口内烟斑的形成有利于牙面软垢和结石的沉积。Bergstrom 等（2005年）对口腔卫生自我保健意识较强的48例吸烟者、57例已戒烟者和125例非吸烟者进行研究，采用标准平行投照技术（standardized paralleling and long-distance technique）分别拍摄X片，分析吸烟和龈下牙石关系。结果发现吸烟者、已戒烟者和非吸

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

烟者中有龈下牙石者分别占71%、53%和28%；吸烟者、已戒烟者和非吸烟者平均龈下牙石数分别是3.4、1.2和0.6，差异具有统计学意义，说明吸烟和龈下牙石明显相关，并且吸烟量和龈下牙石呈剂量依赖关系。

牙龈炎症的临床最初表现是龈沟液量的增多和龈沟探诊出血，因此牙周探诊出血是临床上常用于诊断牙周炎症的指标之一。然而临床上却发现：吸烟者的牙周病情虽重，但临床表现的炎症程度较轻，探诊出血（BOP）和龈沟出血指数（SBI）比非吸烟患者要低。这可能与香烟中的尼古丁进入血液后，导致牙龈血管收缩，血流减少有关；也可能与吸烟导致的牙龈角化增厚有关。Bergstrom等（2001年）对中重度牙周炎患者中的吸烟组和非吸烟组的调查发现：牙龈出血状况与吸烟量呈负相关关系，在牙周炎严重程度类似的情况下，吸烟组患者的牙龈出血明显低于非吸烟组；即使吸烟组患者牙周炎的严重程度比非吸烟组患者重2～3倍，其出血也比非吸烟者要低。但吸烟患者戒烟后，其牙龈出血、牙龈血流量和龈沟液明显增加，其临床表现基本与非吸烟患者一致。Nair（2003年）对27例日均吸烟量＞10支，烟龄＞3年的戒烟患者戒烟4～6周后随访调查发现，尽管戒烟后菌斑指数下降，但是牙周探诊出血位点由原来的16%增加到32%；Morozumi等（2004年）对16例纳入研究的男性牙周健康的吸烟者观察发现，在戒烟后1天、3天、5天和1周、2周、4周、8周分别检测CO呼出浓度、血清尼古丁和可待因浓度、牙龈血流量和龈沟液量，结果发现吸烟者戒烟3天后牙龈血流量与基线相比明显增加，5天后龈沟液量也明显增加，到两周后才达到非吸烟者的水平。

牙周袋是病理性加深的龈沟，是牙周炎最重要的病理改变之一，几乎所有的牙周病研究都用牙周袋出现的频率和牙周探诊深度作为牙周组织破坏的评价标准。吸烟可导致牙周支持组织的严重破坏，香烟中的尼古丁可通过改变与之接触的细胞表面结构，影响成纤维细胞在牙根面的附着，使结合上皮向根方增殖、迁移，牙龈冠方部分与牙面分离形成牙周袋，其结果不仅可导致牙周附着的大量丧失，还影响牙周愈合时的牙周再附着。因此，吸烟者比非吸烟者更容易出现牙周袋；而且，牙周袋的探诊深度普遍都要深。Martinez等（2005年）进行了大规模的临床观察后指出：随着吸烟量的增加，牙周炎患者的附着丧失也逐渐上升，每天吸烟量10～20支，其牙周附着丧失量显著高于非吸烟者。不仅如此，吸烟还可增加磨牙根分叉的病变率。

牙槽骨吸收是牙周炎的另一个重要的病理改变，吸烟与牙周炎患者的牙槽骨吸收密切相关。香烟中的尼古丁可刺激成骨细胞中碱性磷酸酶的活性，抑制成骨细胞增殖，并促进牙槽骨吸收。有研究发现在口腔卫生控制良好的牙周炎患者中，吸烟者的骨丧失比非吸烟者多，并且牙槽骨的吸收量随吸烟量的增加而增加。Jansson对507例牙周病患者20年（1970～1990年）的随访调查发现：吸

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

烟同牙槽骨边缘性骨丧失关系密切；在随访期间戒烟的患者比仍在吸烟患者骨丧失明显减少。Bergstrom（2004 年）对吸烟者和非吸烟者的 10 年纵向调查也进一步证实吸烟能降低牙槽骨高度。Grossi 等（1997 年）对 1 361 人调查发现：吸烟患者骨吸收的危险性比非吸烟患者明显增高，在轻度吸烟者中 Odds 比是 3.25，重度吸烟者中 Odds 比达 7.28。李德懿等（1988 年）调查了 73 名吸烟者和 207 名不吸烟者的牙槽骨吸收程度和社区牙周治疗需要指数（community periodontal of treatment need，CPITN），结果显示：吸烟者的 CPITN 显著高于不吸烟者，吸烟组牙槽骨丧失程度明显高于不吸烟组，提示吸烟组较不吸烟组所患牙周炎的病情更为严重。范卫华等（1997 年）随机调查了 432 名无系统疾病的广东男性居民，结果发现吸烟者牙周炎的发病率高于不吸烟者，并且吸烟量与牙周炎的炎症程度有关。

牙周病可侵犯患者全口的多数牙齿，导致牙槽骨吸收，使患牙的牙周支持组织丧失，牙齿逐渐松动，最终导致患牙的脱落或拔除，吸烟可增加患者牙齿丧失的危险性。Axelsson 等（1998 年）采用随机抽样检查了 35 岁、50 岁、65 岁和 75 岁吸烟人群和非吸烟人群的牙周疾病及龋齿的发病率和严重程度，口腔专业人员分别对受试者进行口腔检查，并收集必要的实验数据（包括受试者的吸烟习惯、口腔卫生措施和饮食习惯等）。结果显示：吸烟人群的缺失牙数目、探诊附着水平、根分叉暴露的磨牙数目、龋失补牙面数以及治疗需求量均高于非吸烟人群。研究结果认为，吸烟是牙齿丧失、探诊附着丧失以及龋病发生的重要危险指标。Yanagisawa 等（2009 年）调查结果也显示吸烟与牙齿缺失和牙周炎成正相关，而且，戒烟有利于口腔健康，戒烟 11 年以上的人群和从不吸烟人群牙齿因牙周炎丧失的比例同样大大减小。

二、吸烟影响牙周病的可能机制

目前，吸烟在牙周病发病中的作用机制尚未完全清楚，但学者们普遍认为吸烟可能从以下几个方面影响牙周病的发生和发展：①对牙周致病菌群的影响；②对机体防御功能的影响；③对牙周组织再生修复功能的影响。

（一）吸烟对牙周病致病菌群的影响

牙周感染的致病菌多为厌氧菌，吸烟可降低口内氧张力，使牙周局部处于缺氧状态，牙周氧化还原电势下降，有利于致病厌氧菌的生存。目前，大量的研究发现吸烟者和非吸烟者牙周龈下菌群的数量和结构基本一致，吸烟是否可改变龈下菌从致病菌的构成尚不甚清楚，但吸烟可增加龈下特定致病菌的感染机会，同时还能影响药物对这类牙周致病菌的抑制作用。Kenney 等分析了吸烟者的牙菌斑，认为吸烟者牙菌斑中的厌氧菌与需氧菌的比例高于非吸烟者。Bouclin 等比较了吸烟者和非吸烟者牙周袋内细菌构成，发现牙周可疑病菌如伴放线放线杆菌、牙龈卟啉菌和中间普氏菌所占比例差异无显著性意义。徐莉等对 112 例慢性

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

牙周炎患者，采用纸捻法获取龈下菌斑，进行厌氧培养，结果发现重度吸烟组（>10 支/天）、轻度吸烟组（≤10 支/天）、戒烟组和非吸烟组的组间菌落形成单位和龈下微生物——伴放线放线杆菌（Actinobacillus actinomycetem comitans，Aa）、牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌（Precotella intermedius，Pi）、核梭杆菌和微消化球菌的百分比均无显著性差异。Zambon 等采用间接免疫荧光显微技术检测牙周可疑致病菌在龈下的构成，结果发现吸烟者更易感染特定的牙周病原体，尤其是福赛斯类杆菌（Bacteroides forsythus，Bf），吸烟者牙周菌斑中 B. f 的感染是非吸烟者的 2.3 倍；其他牙周致病菌，如牙龈卟啉菌（Porphyromonas gingivalis，Pg）的龈下感染，吸烟者也较非吸烟者高，但二者间的差异无统计学意义。Mager 等学者采用棋盘式 DNA－DNA 杂交技术检测了 229 位吸烟和非吸烟的牙周健康者和牙周炎患者的口腔粘膜及唾液中 40 种细菌的含量，结果发现吸烟者比非吸烟者多一些牙周致病菌如福赛斯类杆菌，其他牙周致病菌如牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌等菌种比例虽稍高，但无明显统计学意义。Preber 等采用非手术方法对吸烟和非吸烟的两组牙周炎患者进行治疗，两组均能有效抑制牙周可疑致病菌如伴放线放线杆菌、牙龈卟啉菌，但对于中间普氏菌的疗效均不甚理想，吸烟组仍有 64% 阳性率而非吸烟组有 50% 阳性率，吸烟组疗效不如非吸烟组。

（二）吸烟对机体防御功能的影响

吸烟可引起机体免疫功能的改变，影响机体的细胞免疫、体液免疫和炎症过程。香烟中的尼古丁可降低牙龈组织内的免疫细胞，削弱机体抵御及修复系统的功能，使牙龈保护性修复功能降低。

1. 吸烟对机体细胞免疫的影响

吸烟可影响机体的多形核白细胞的趋化性和吞噬力，同时还会减少机体的淋巴细胞及单核细胞数量，导致原发性和继发性的免疫反应低下。中性粒白细胞（polymorphonuclear leukocytes，PMN）是抵抗牙周致病菌的第一道防线，在炎症因子的作用下，通过粘附、贴壁和趋化等系列活动，穿越血管内皮，到达牙周炎症部位，吞噬细菌，并通过释放溶酶体酶或呼吸爆发活动杀灭细菌；同时 PMN 还具有致炎的双重作用，如果 PMN 对病原刺激的反应过于激烈，则导致机体局部的免疫损伤。早在 20 世纪 70 年代，就有研究显示烟草中的水溶性成分可导致牙龈中的 PMN 游走率下降，并对 PMN 的趋化功能产生不良影响。但近期 Numabe 等学者报道，在吸烟或被动吸烟后，唾液中吞噬细胞（主要是 PMN）的比例显著上升，吞噬活性显著增强，提示烟草中某些物质（可能为尼古丁）具有刺激宿主过度细胞免疫反应的作用，并认为正是这种过度的细胞免疫反应造成了吸烟患者严重的牙周组织破坏。

2. 吸烟对机体体液免疫的影响

吸烟降低了血清中 IgA、IgG 和 IgM 的水平，并抑制辅助性 T 淋巴细胞的增

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

殖。体液免疫反应的本质是防御性的，免疫球蛋白能抑制牙周病原菌的吸附，中和病原菌产生的毒素，协助调理和吞噬病原菌，并且能通过免疫复合物的补体激活作用，溶解杀灭细菌。IgA、IgG 和 IgM 与机体局部的免疫反应有关，具有抗特异性致病菌的功能，其中，IgG_2 是一种很好的调理素，它能与多种细菌成分，例如碳水化合物、脂多糖等发生反应，抑制牙周致病菌的增殖，被认为具有保护牙周组织的作用。Quinn 等观察了白种年轻人血清 IgG_2 的水平，发现吸烟可降低 IgG_2 水平；Bouclin 等指出吸烟降低了血清中 IgA、IgG、IgM 水平，削弱了宿主免疫防御能力，对烟草相关性牙周炎的发生、发展起到了重要的促进作用。

3. 吸烟对牙周局部炎症反应的影响

炎症介质在牙周局部炎症的发生、发展过程中，起着重要作用，与牙周病的活动性密切相关，香烟中某些物质可能改变与牙周病密切相关的炎症介质（主要包括：IL－1、TNF－α 和 PGE_2）的产生。IL－1 可由多种细胞，主要是由活化的单核/巨噬细胞合成和分泌。IL－1 具有广泛的生物学功能，可刺激成纤维细胞增生，激活淋巴细胞，并对 PMN、单核/巨噬细胞产生趋化刺激。此外，IL－1 还可以促进其他炎症介质，如 PGE_2 等的产生，刺激牙周组织中细胞外基质及骨组织发生降解，因而被认为是牙周炎症过程的主要调节因子。TNF－α 主要由单核/巨噬细胞产生。在牙周炎症过程中，其生物学活性与 IL－1 相似，并且与牙周胶原破坏及骨吸收关系密切。PGE_2 是一种重要的炎症介质，具有强烈的致炎活性，除加剧炎症反应直接刺激骨吸收外，还能协助淋巴细胞产生破骨细胞激活因子（OAF），使破骨细胞增殖并分泌酸性物质，导致骨吸收。大量研究已证实：吸烟后，香烟中的尼古丁可促进多种宿主细胞释放 IL－1，并上调 LPS 介导的单核细胞及角质形成细胞等分泌显著高于正常水平的 PGE_2；同时巨噬细胞、中性粒白细胞也会产生显著高于正常水平的 TNF－α。Heens 等（2009 年）在牙周炎病理机制研究中发现，吸烟可以增强 T 淋巴细胞的活性和 Ⅱ 型 T 淋巴细胞的免疫应答反应。

（三）吸烟对牙周组织再生修复功能的影响

Faddy 等（2000 年）的一个纵向研究发现：吸烟者的牙周愈合能力只有非吸烟者的 28%。也就是说，一个 50 岁的吸烟者其牙周愈合能力相当于一个 86 岁的非吸烟者的愈合能力。吸烟对牙周组织再生修复功能的影响主要表现在：可抑制成纤维细胞的生长，并影响其在根面的附着；可抑制成骨细胞的增殖，影响牙槽骨的再生，导致骨质疏松和骨吸收。

牙槽骨是人体骨骼系统中代谢和改建最活跃的部分，牙槽骨的再生对牙周组织的修复再生有着重要的影响。在生理情况下，牙槽骨的吸收与再生是平衡的，因此，牙槽骨的高度保持不变；在牙周炎慢性炎症过程中，骨表面和骨髓腔内分化出破骨细胞和单核吞噬细胞，使病变处发生骨吸收破坏，使牙齿支持组织丧

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

失，牙齿逐渐松动。牙周治疗后，患牙的牙周局部可有牙槽骨的修复性再生，缓解牙槽骨高度的丧失速度。牙槽骨的吸收和修复再生与多种细胞因子有关，其中，核因子活化因子受体配体（ligand of receptor activator of NF－κB，RANKL）和骨保护素（osteoprotegerin，OPG）是近年来发现的参与破骨细胞分化过程的重要调节因子，其中 RANKL 是 OPG 的配体，当 RANKL 与前体破骨细胞（osteoclast，OC）表面的 RANK 结合，即可启动 OC 的分化过程，并可增强成熟 OC 的活力，阻止 OC 凋亡，诱发骨吸收；OPG 属于肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor，TNFR）超家族，主要功能是竞争性地抑制 RANKL 与 RANK 的结合，抑制前体 OC 的增殖、分化、存活及融合作用，抑制成熟 OC 的骨吸收活性并诱导其凋亡，从而抑制骨吸收。RANKL/OPG 组成一个具有调节 OC 增殖、分化、融合、激活和凋亡的相关因子系统，是破骨细胞分化必要的和最后共同的信号途径。骨吸收的平衡依赖于局部 RANKL/OPG 间比例的正常，RANKL/OPG 间的平衡失调可导致骨的过量吸收或者骨的过量形成。近年来国外一些研究发现在骨改建活跃区和炎症性的骨吸收区都有高度表达的 RANKLmRNA。

RANKL/OPG（ligand of receptor activator of NF－κB/osteoprotegerin）对牙周组织的修复功能产生重要的影响。Que 等（1999 年）学者研究表明 IL－1β、IL－6、TNF－α 和 PGE_2 等炎症因子能够促进成骨细胞表达 RANKLmRNA，并抑制成骨细胞 OPGmRNA 的表达，从而间接作用于破骨细胞，导致牙槽骨吸收。Buduneli 等（2009 年）研究却发现吸烟与非吸烟的慢性牙周炎患者龈沟液中 OPG 和白细胞介素－17 的浓度对早期牙周治疗效果的影响无显著差异。近年来，我们进行的相关研究结果显示：慢性牙周炎组患牙龈沟液中的 RANKL 浓度明显高于健康对照组，而 OPG 浓度则明显低于健康对照组，RANKL/OPG 比值明显增高，而且慢性牙周炎组患牙龈沟液中 RANKL 浓度和 RANKL/OPG 比值与患牙根尖片灰度呈负相关关系，提示慢性牙周炎组的患牙局部 RANKL/OPG 间的平衡出现失调，牙槽骨中可能存在进行性骨吸收，该吸收与慢性牙周炎组的患牙龈沟液中 RANKL 的升高和 OPG 的降低有关。我们的研究还发现基础治疗前后各个时期，吸烟组龈沟液中 RANKL 浓度比非吸烟组明显增高，基础治疗前后非吸烟组 OPG 浓度都高于吸烟组，但仅在 4 周和 12 周具有统计学意义。另外实验中 RANKL/OPG 的相关性分析发现，基线和治疗后 1 周 OPG 浓度与吸烟指数和烟龄呈负相关关系，基线时 RANKL/OPG 的比值与吸烟指数呈正相关关系，因此推测吸烟组患者 T 淋巴细胞的数量增多和功能活化，一些促进骨吸收的因子升高以及成纤维细胞生长被抑制和破坏，使得 RANKL 浓度较非吸烟牙周炎组增加，而 OPG 浓度增加和 RANKL/OPG 的比值降低不如非吸烟组明显。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

三、吸烟对牙周病治疗效果的影响及其对策

多中心研究表明，吸烟不仅与牙周病的发生发展有关，而且还影响牙周病的治疗效果。香烟中的毒性物质不仅影响了机体的免疫系统和微循环，影响组织的新陈代谢并降低局部组织的抗病能力，延缓伤口的愈合和疾病的康复，而且这些毒性物质还影响牙周治疗后的再附着形成。研究还发现，在保持相同术后口腔卫生指数的情况下，经治疗后，吸烟患者牙周袋深度的下降幅度明显低于非吸烟患者。吸烟不仅加重了患者的牙周病情，而且还降低了药物治疗的效果，妨碍牙周探诊深度的减少和牙周附着水平的恢复。因此，相关的研究认为，吸烟影响牙周病的治疗效果，吸烟者牙周病的预后不佳。

目前的文献中关于吸烟对牙周治疗的影响，远期治疗效果的研究比较少，主要是近期疗效的观察。短期观察发现，无论是手术治疗还是非手术治疗，吸烟患者牙周袋的减轻或者附着获得都要比非吸烟患者少。研究发现吸烟患者无论在牙周刮治、根面平整、翻瓣术、局部抗菌剂的使用和牙周维护期，治疗效果都比非吸烟患者差。Meinberg 等（2001 年）发现吸烟患者即使同样接受积极的牙周治疗，牙周袋加深和骨吸收仍比非吸烟患者进展快。Scabbia 等（1998 年）通过对 57 例中重度牙周炎患者进行翻瓣术后 5 年的观察，发现吸烟和非吸烟患者的牙周探诊深度（PD）和附着水平（CAL）都有明显改善，但吸烟患者比非吸烟患者效果要差（非吸烟患者 PD（2.4 ±0.9） mm，CAL（1.6 ±0.7） mm；吸烟患者 PD（1.9 ± 0.7） mm，CAL（1.2 ± 0.7） mm）。Preber 等（1986 年）和 Kaldahl 等（1996 年）也发现非手术牙周治疗后，吸烟患者的 PD 改善与非吸烟患者相比不明显。以往对吸烟的牙周病患者骨丧失的文献报道比较少，主要是对牙槽骨高度的研究。Payne 等（2000 年）首次用骨密度做观察指标，对 59 例患牙周炎的绝经期妇女牙周综合治疗后 5 年的随访观察，结果发现吸烟患者比非吸烟患者更容易导致牙槽骨高度的降低，以及牙槽嵴（crestal ）和嵴下（subcrestal ）骨密度的降低。Fullmer 等（2009 年）发现戒烟可以改变龈下菌斑生物膜菌群状态，有利于提高牙周治疗效果，促进牙周健康。

一些学者还对香烟的种类对牙周病的影响进行了研究，结果发现：吸烟的烟雾对牙龈有直接的刺激作用，所吸烟的种类和质量的优劣不同，对牙周组织的影响也不同。如雪茄烟比纸烟的非游离尼古丁浓度高，更容易穿过口腔粘膜造成损害。有人做过研究：对吸纸烟组 228 人和吸雪茄/烟丝组 153 人检测 6 项牙周健康指数，结果证明：吸纸烟组的牙槽骨丧失较吸雪茄/烟丝组明显，并推测吸纸烟组的牙槽骨明显丧失是由于吸收到全身的尼古丁及其产物所引起的全身性副作用所致。

青少年吸烟对牙周组织的健康有着决定性的作用，对于青少年来说，戒烟可

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

以快速地改善牙周组织状况。戒烟是牙周病预防和治疗的一个重要措施，在临床工作中，牙周医生应高度重视牙周病患者的戒烟宣教工作。尽管吸烟仍是部分人的嗜好，属于个人行为，但专家告诫，吸烟对人体有百害而无一利，为了保护自己的牙齿，不要吸烟。已吸烟者，应立即戒烟或尽量少抽直到彻底戒掉；暂时无法戒烟者，也应选择尼古丁含量低的烟种。专家还建议：吸烟者更应注重口腔卫生保健，定期进行牙齿洁治。这样不仅清洁了牙齿，而且医生在清洁牙齿的同时，还可进行仔细的牙齿检查，便于及时发现存在的问题，并及时给予治疗。一般情况下，健康人群每半年或一年进行一次牙齿洁治即可，而对于吸烟者，最好3个月左右进行一次牙齿洁治。

参 考 文 献

[1] Bartecchi C E, MacKenzie T D, Schrier R W. The human costs of tobacco use (1). N Engl J Med, 1994, 330 (13): 907 -912.

[2] MacKenzie T D, Bartecchi C E, Schrier R W. The human costs of tobacco use (2). N Engl J Med, 1994, 330 (14): 975 -980.

[3] Tomar S L, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey Ⅲ). J Periodontol, 2000, 71 (5): 743 -751.

[4] Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. J Clin Periodontol, 1998, 25 (4): 297 -305.

[5] Bergström J, Babcan J, Eliasson S. Tobacco smoking and dental periapical condition. Eur J Oral Sci, 2004, 112 (2): 115 -120.

[6] Boström L, Linder L E, Bergstr M J. Smoking and GCF levels of IL -1 beta and IL -1RA in periodontal disease. J Clin Periodontol, 2000, 27 (4): 250 -255.

[7] Van der Weijden G A, De Slegte C, Timmerman M F, et al. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. J Clin Periodontol, 2001, 28 (10): 955 -960.

[8] Haber J, Wattles J, Crowley M, et al. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. J Periodontol, 1993, 64 (1): 16 -23.

[9] Bergström J, Boström L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. J Clin Periodontol, 2001, 28 (7): 680 -685.

[10] Nair P, Sutherland G, Palmer R M, et al. Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. J Clin Periodontol, 2003, 30 (5): 435 -437.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[11] Morozumi T, Kubota T, Sato T, et al. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol, 2004, 31 (4): 267 –272.

[12] Bergström J. Tobacco smoking and subgingival dental calculus. J Clin Periodontol, 2005, 32 (1): 81 –88.

[13] Holm G. Smoking as an additional risk for tooth loss. J Periodontol, 1994, 65 (11): 996 –1001.

[14] Calsina G, Ramn J M, Echeverra J J. Effects of smoking on periodontal tissues. J Clin Periodontol, 2002, 29 (8): 771 –776.

[15] Martinez A E, Silverio K G, Fogo J C, et al. Root surface conditioning with nicotine or cotinine reduces viability and density of fibroblasts in vitro. Clin Oral Investig, 2005, 9 (3): 180 –186.

[16] Raulin L A, McPherson J C, McQuade M J, et al. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. J Periodontol, 1988, 59 (5): 318 –325.

[17] Jansson L, Lavstedt S. Influence of smoking on marginal bone loss and tooth loss: a prospective study over 20 years. J Clin Periodontol, 2002, 29 (8): 750 –756.

[18] Bergström J. Influence of tobacco smoking on periodontal bone height: long-term observations and a hypothesis. J Clin Periodontol, 2004, 31 (4): 260 –266.

[19] Grossi S G, Zambon J, Machtei E E, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. J Am Dent Assoc, 1997, 128 (5): 599 –607.

[20] 李德懿．吸烟与牙周病关系的研究．临床口腔医学杂志，1988，(1)：1 –3，34.

[21] 范卫华，张颂农，欧尧．吸烟与牙周病关系的研究．中华口腔医学杂志，1997，32 (5)：312 –314.

[22] Krall E A, Dietrich T, Nunn M E, et al. Risk of tooth loss after cigarette smoking cessation. Prev Chronic Dis, 2006, 3 (4): A115.

[23] Kenney E B, Saxe S R, Bowles R D. The effect of cigarette smoking on anaerobiosis in the oral cavity. J Periodontol, 1975, 46 (2): 82 –85.

[24] Zambon J J, Grossi S G, Machtei E E, et al. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. J Periodontol, 1996, 67 (10 Suppl): 1050 –1054.

[25] Boström L, Bergström J, Dahlén G, et al. Smoking and subgingival microflora in

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

periodontal disease. J Clin Periodontol, 2001, 28 (3): 212－219.

[26] Renvert S, Dahlén G, Wikström M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol, 1998, 25 (2): 153－157.

[27] 徐莉, Loos B G, van Winkelhoff, et al. 慢性牙周炎患者的龈下微生物与吸烟状况. 现代口腔医学杂志, 2002, 16 (3): 229－231.

[28] Mager D L, Haffajee A D, Socransky S S. Effects of periodontitis and smoking on the microbiota of oral mucous membranes and saliva in systemically healthy subjects. J Clin Periodontol, 2003, 30 (12): 1031－1037.

[29] Bouclin R, Landry R G, Noreau G. The effects of smoking on periodontal structures: a literature review. J Can Dent Assoc, 1997, 63 (5): 356, 360－363.

[30] Preber H, Linder L, Bergström J. Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol, 1995, 22 (12): 946－952.

[31] Faddy M J, Cullinan M P, Palmer J E, et al. Ante-dependence modeling in a longitudinal study of periodontal disease: the effect of age, gender, and smoking status. J Periodontol, 2000, 71 (3): 454－459.

[32] Numabe Y, Ogawa T, Kamoi H, et al. Phagocytic function of salivary PMN after smoking or secondary smoking. Ann Periodontol, 1998, 3 (1): 102－107.

[33] Quinn S M, Zhang J B, Gunsolley J C, et al. The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG_2 levels. J Periodontol, 1998, 69 (2): 171－177.

[34] Bernzweig E, Payne J B, Reinhardt R A, et al. Nicotine and smokeless tobacco effects on gingival and peripheral blood mononuclear cells. J Clin Periodontol, 1998, 25 (3): 246－252.

[35] Payne J B, Johnson G K, Reinhardt R A, et al. Nicotine effects on PGE_2 and IL－1 beta release by LPS-treated human monocytes. J Periodontal Res, 1996, 31 (2): 99－104.

[36] Bostrom L, Linder L E, Bergstrom J. Clinical expression of TNF-alpha in smoking-associated periodontal disease. J Clin Periodontol, 1998, 25 (10): 767－773.

[37] Bostrom L, Linder L E, Bergstrom J. Smoking and crevicular fluid levels of IL－6 and TNF-alpha in periodontal disease. J Clin Periodontol, 1999, 26 (6): 352－357.

[38] Erdemir E O, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL－6 and TNF-alpha in patients with

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 2004, 31 (2): 99 – 104.

[39] Loos B G, Roos M T, Schellekens P T, et al. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. J Periodontol, 2004, 75 (4): 557 – 564.

[40] 唐倩，吴坚，梁焕友，等．龈沟液中核因子活化因子受体配体和骨保护素水平的检测．中国现代医学杂志，2005，15 (18): 2773 – 2779.

[41] 吴坚，唐倩，梁焕友，等．吸烟对牙周基础治疗前后 RANKL/OPG 水平的影响．中国现代医学杂志，2005，15 (17): 2625 – 2629.

[42] Giannopoulou C, Roehrich N, Mombelli A. Effect of nicotine-treated epithelial cells on the proliferation and collagen production of gingival fibroblasts. J Clin Periodontol, 2001, 28 (8): 769 – 775.

[43] Tipton D A, Dabbous M K. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. J Periodontol, 1995, 66 (12): 1056 – 1064.

[44] Grossi S G, Skrepcinski F B, DeCaro T, et al. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. J Periodontol, 1996, 67 (10 Suppl): 1094 – 1102.

[45] Ah M K, Johnson G K, Kaldahl W B, et al. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. J Clin Periodontol, 1994, 21 (2): 91 – 97.

[46] Tonetti M S, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects: a preliminary retrospective study. J Clin Periodontol, 1995, 22 (3): 229 – 240.

[47] Ryder M I, Pons B, Adams D, et al. Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planing. J Clin Periodontol, 1999, 26 (10): 683 – 691.

[48] Papantonopoulos G H. Smoking influences decision making in periodontal therapy: a retrospective clinical study. J Periodontol, 1999, 70 (10): 1166 – 1173.

[49] Palmer R M, Scott D A, Meekin T N, et al. Potential mechanisms of susceptibility to periodontitis in tobacco smokers. J Periodontal Res, 1999, 34 (7): 363 – 369.

[50] Söder B, Nedlich U, Jin L J. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. J Periodontol, 1999, 70 (7): 761 – 771.

[51] Scabbia A, Cho K S, Sigurdsson T J, et al. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. J Periodontol, 2001, 72 (1): 43 – 49.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[52] Kaldahl W B, Johnson G K, Patil K D, et al. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. J Periodontol, 1996, 67 (7): 675 –681.

[53] Meinberg T A, Canarsky-Handley A M, McClenahan A K, et al. Outcomes associated with supportive periodontal therapy in smokers and nonsmokers. J Dent Hyg, 2001, 75 (1): 15 –19.

[54] Scabbia A, Trombelli L. Long-term stability of the mucogingival complex following guided tissue regeneration in gingival recession defects. J Clin Periodontol, 1998, 25 (12): 1041 –1046.

[55] Preber H, Bergström J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol, 1986, 13 (4): 319 –323.

[56] Kaldahl W B, Kalkwarf K L, Patil K D, et al. Long-term evaluation of periodontal therapy: II. Incidence of sites breaking down. J Periodontol, 1996, 67 (2): 103 –108.

[57] Pucher J J, Shibley O, Dentino A R, et al. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers. J Periodontol, 1997, 68 (9): 851 –856.

[58] Payne J B, Reinhardt R A, Nummikoski P V, et al. The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. J Clin Periodontol, 2000, 27 (9): 658 –664.

[59] Yanagisawa T, Ueno M, Shinada K, et al. Relationship of smoking and smoking cessation with oral health status in Japanese men. J Periodontal Res, 2009, [Epub ahead of print].

[60] de Heens G L, van der Velden U, Loos B G. Cigarette smoking enhances T cell activation and a Th_2 immune response: an aspect of the pathophysiology in periodontal disease. Cytokine, 2009, 47 (3): 157 –161.

[61] Buduneli N, Buduneli E, Kütükçler N. Interleukin –17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. J Periodontol, 2009, 80 (8): 1274 –1280.

[62] Fullmer S C, Preshaw P M, Heasman P A, et al. Smoking cessation alters subgingival microbial recolonization. J Dent Res, 2009, 88 (6): 524 –528.

[63] Hodge P, Binnie V. Smoking cessation and periodontal health: a missed opportunity. J Clin Periodontol, 2007, 34 (10): 828 –834.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第三节
心理因素与牙周病

现代医学已由传统的单一生物模式向生物—心理—社会模式转变。随着现代社会环境的改变，人们生活节奏的加快，社会心理因素对各类疾病发生、发展、预后的作用日益受到重视。Loker（1989 年）提出的应激－疾病模式指出：社会环境、精神因素引起应激，应激又影响生理过程和增加疾病易感性。许多研究报道：在役军人、考试期间的学生、药瘾发作者、婚姻矛盾者、生活受挫者或精神紊乱者等，急性坏死性龈炎发病率较高，学者们已明确精神因素是急性坏死性龈炎的诱因。精神因素与牙周炎的牙槽骨吸收、附着丧失也存在相关关系，越来越多的研究表明精神心理因素与牙周病关系密切。

一、社会心理因素与牙周病的关系

社会心理因素是一种不易检测的因素，常用问卷形式（如症状自评量表、生活事件量表）来衡量心理因素和免疫参数，测定生理反应。急性生活事件、慢性进行性状态和日常压力为三种代表性的压力应激。

在急性生活事件中，Deinzer 等在医学院对比研究考试学生（26 名）和非考试学生（26 名）的牙周健康状况发现：在考试最后 1 天里，考试组考前 4 周健康牙龈发展为重度龈炎的百分比（1.52 %）明显高于对照组（0.17 %），两者有显著性差异（$P<0.05$）。考试组考前 4 周健康牙龈发展为轻度龈炎的百分比及轻度龈炎牙发展为重度龈炎的百分比也高于对照组，但无统计学差异。

Croucher 等用社会再适应量表研究年龄、性别匹配的牙周炎组（牙周袋 > 5.5mm）和对照组（牙周袋 <3mm），结果发现：牙周炎与生活事件的负性影响、负性生活事件数有显著关系（$P<0.01$）；失业、婚姻状况也与牙周炎有关，就业状况、婚姻质量作为影响牙周健康的一个危险因素，可能通过与生活事件相同的途径影响牙周炎的发生、发展；生活事件影响牙周健康的研究结果，符合 Loker 的应激－疾病模式，一方面负性生活事件是引发牙周炎的重要因素（如吸烟），另一方面在修正其他变量后，生活事件与牙周炎的关系依然显著，推测可

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

能有生理过程（免疫降低和唾液质量改变）的直接影响；免疫学研究还发现孤单、丧亲和离异与淋巴增生反应和自然杀伤细胞活性降低有关。研究中没有发现较大生活事件总数与牙周炎的关系，Croucher 等认为这是良性生活事件与负性生活事件影响相抗争的结果，良性事件具有保护作用，与健康的牙周有关。

现代社会的工作压力构成慢性进行性压力的大部分，能否控制环境可决定个体的精神状态。心理学中，控制中心用以描述个体自觉控制环境的程度，分为外向控制型和内向控制型两种。内向控制型个体相信自己可以控制发生的事情，他们的决定影响个人生活，而外向控制型个体认为命运和机遇起很大作用，他们不易控制环境。在研究职业压力与牙周炎的关系中，Linden 等对 23 例牙周病就诊者进行了间隔（5.5 ±0.6）年的回顾性评价，发现外向控制型及工作满意度降低与牙周附着丧失的增加显著相关，可将牙周病列入可以因应激，特别是长期慢性应激而加重的一系列疾病（如高血压、冠心病等）中。与外向控制型和工作满意度低相关的是 A 型人格，研究还发现受试者的 A 型人格分值比标准值低（$P < 0.03$），而在相关分析中 A 型人格与附着丧失的关系却不显著，经济状况下降、工作满意度降低以及 A 型人格加上外向控制型可以解释牙周附着变化病因的 65%。为避免样本量小的限制，Genco 等在 1 426 例年龄为 25 ～ 70 岁的牙周附着丧失者中研究了精神压力、痛苦和应对行为对牙周病的影响，发现经济拮据所造成的社会心理因素与附着丧失和牙槽骨吸收的关系最明显。单身者附着丧失较少（OR = 0.44），有较多附着丧失和牙槽骨吸收者有更多的心理痛苦，如焦虑、躯体化症状、精神病、抑郁、敌对、恐惧，但其中仅有抑郁在统计学上与牙周病有显著性相关。这些发现提示：与经济拮据有关的精神压力是成人牙周炎的明显危险指征。经济负担是一种慢性应激，会对免疫系统产生不良影响，进而降低对疾病的抵抗力；也可能是经济拮据患者就诊频率减少，因而病情未能得到有效控制。单身者的牙周病危险度低可能因为单身有助于培养独立和坚强的个性，增加面对挑战的勇气。Genco 等的研究也发现：与无经济负担的人相比，有着良好应对行为的人即使在较高的经济负担下其附着丧失、牙槽骨吸收水平也不显著。有两种模式可解释："缓冲模式（buffering model）"使机体避免应激的负性影响，增强应对能力；而"基本作用模式（main effect model）"通过满足个体基本社会需要和社会整体感直接提高健康状况。研究中应考虑到这种支持作用，这解释了为什么一些研究没有得出精神心理因素和牙周病的相关结论。

二、社会心理因素影响牙周健康的作用机制

目前，社会心理因素在牙周病发病中的作用机制尚未完全清楚，社会心理因素对牙周健康的影响表现在多个方面，学者们普遍认为社会心理因素可能从以下几个方面影响牙周病的发生、发展和对治疗的反应：①心理应激对机体免疫机制

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

的影响；②心理应激对唾液及牙龈微环境变化的影响；③心理应激对生活方式或行为改变的影响。

（一）心理应激对机体免疫机制的影响

精神因素对机体免疫机制的影响早已被广泛研究。精神紧张是机体对感受到的精神压力或不幸事件的心理和生理反应，心理应激如紧张、抑郁等增加了激素及免疫介质的释放，对免疫功能均有抑制作用。应激诱导的免疫变化足以威胁健康，而且应激改变的炎症和免疫反应可影响一些口腔疾病如牙周病。

在研究应激与免疫的关系中，常用来测定细胞免疫功能的有淋巴细胞增殖反应、自然杀伤细胞（natural killer cells，NK）、淋巴因子激活的杀伤细胞（lymphokine activated killer cells，LAK）及T细胞毒性等。代表体液免疫功能的有特异性抗体、总的血清抗体水平，如IgG、IgM及分泌型IgA（SIgA）。牙周病是一种以致病菌感染为主的多因素疾病，应激状态下机体免疫防御功能的下降，增加了机体对致病菌的易感性，可引发或加重牙周疾病。

1. 心理应激对抗体水平的影响

最近的研究表明，应激反应的终末产物如肾上腺皮质激素、儿茶酚胺可能抑制细胞免疫应答、促进体液免疫应答，这是由于Th_1/Th_2平衡失调而产生，通过这种机制，应激反应可以影响炎症的发生和/或过程。Herbert等认为在体液免疫方面，应激与四种免疫球蛋白中的两种呈负相关，一种是SIgA，另一种是血清IgM。Houri-Haddad等用小鼠局部炎症（皮下埋管）模型，使用孤单和束缚为慢性心理应激源，以抗牙龈卟啉单胞菌的抗体水平（IgG，IgG_1和$IgG_2\alpha$）为体液免疫反应指标，探讨慢性心理应激对体液免疫反应的影响。实验结果发现应激组埋管处渗出液抗体水平较对照组低，而且$IgG_1/IgG_2\alpha$比值下降。$IgG_2\alpha$可作为对细菌Th_1型反应的标志，而IgG_1可作为Th_2型反应的标志。作者认为慢性心理应激对牙龈卟啉单胞菌所引起的局部免疫反应有显著影响；在应激条件下，局部反应虽然仍是Th_2优势，但是应激可以提高Th_1型细胞反应水平。唾液中SIgA形成于间质结缔组织的浆细胞中，在口腔局部免疫中起重要作用，SIgA抗体还能抵抗细菌的感染并且能中和细菌毒素，抑制菌斑对牙面的粘附，其浓度下降会降低口腔的抗感染能力。已有大量研究认为应激能引起唾液SIgA下降，并进而导致牙周疾病增加。

2. 心理应激对免疫细胞的影响

应激可引起一些重要类型的免疫细胞的变化，伴有血细胞计数中白细胞总数增多，中性粒细胞相对增加，淋巴细胞数相对减少。对不同类型自然发生的和实验性心理应激反应模型的研究表明，应激反应与NK细胞活性抑制、淋巴细胞对有丝分裂原的增殖反应降低及IL-2、干扰素-γ（Interferon-γ，IFN-γ）产生抑制有关，而NK细胞活性低下可能也是应激影响牙周炎症的原因之一。巨噬细

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

胞是构成非特异性免疫的主要细胞，慢性牙周炎的牙周上皮固有层、血管周围组织内均有激活的巨噬细胞存在，Shapira 等在研究应激小鼠对牙龈卟啉单胞菌的耐受实验中，用情感应激（孤单）刺激小鼠，3 天后向腹腔内注射 3% 硫基乙酸肉汤，应激的第 7 天收集腹腔巨噬细胞，发现应激组的巨噬细胞数较对照组明显降低。这一结果提示应激破坏了巨噬细胞分化，使巨噬细胞向炎症区域聚集减少，导致炎症加剧。此外，应激对巨噬细胞吞噬功能有明显抑制作用，能抑制 T 淋巴细胞对植物凝血素（phytohemagglutinin，PHA）刺激的反应，抑制 B 淋巴细胞对抗体生成的反应。

3. 心理应激对细胞因子及其他炎症调节因子的影响

目前已广泛认为应激反应可危及免疫系统的安全，而且此现象的发生机理，可能与免疫细胞的活性和其他炎症调节因子有关。神经内分泌免疫学研究认为免疫反应与神经系统激发的反应有一些共同特点，如远距离交流（免疫系统依靠细胞迁移），记忆功能和细胞间使用化学递质传递信息。因此两个系统有功能性联系，心理或物理外界因素会影响机体的防御能力。大脑和免疫系统有两种连接途径：①神经“有线”系统直接支配淋巴组织。人们已在骨髓、脾、淋巴结等淋巴器官中发现去甲肾上腺素能交感神经纤维和肽能神经纤维。这些神经末梢与免疫细胞紧密联系形成了直接的神经免疫连接。应激时，神经末梢释放的神经递质如儿茶酚胺具有调节细胞迁移、淋巴细胞增生、抗体生成及细胞溶解等免疫抑制作用。②通过神经内分泌系统的“可溶性”联系。中枢神经系统和免疫、内分泌系统通过应激激素（如促肾上腺皮质激素）和细胞因子（如 IL－1、IL－6）等双向调节因子形成一个相互作用的复杂网络。而这些双向调节因子在牙周炎过程中起到重要作用。Kiecolt-Glaser 等应用流行病学调查发现 IL－6 水平增高与牙周炎有关，作者调查 225 人在 6 年中 IL－6 水平变化与慢性应激的关系，调查结果提示慢性应激可通过免疫反应增加牙周疾病的发生率。IL－6 由成纤维细胞和内皮细胞分泌，可促进破骨细胞生成，造成牙槽骨破坏。Waschul 等对参加考试的 13 名医学生进行系统研究，发现精神压力造成的龈沟液内 IL－1β 水平上升。IL－1β 能刺激成纤维细胞分泌胶原酶、间质溶解酶、明胶降解酶等，从而介导基质降解、骨质吸收以及结缔组织附着丧失。IL－1β 还能促进成骨细胞产生纤维蛋白溶解酶原激活剂和前列腺素 E_2，从而促进骨吸收。IL－1β 是一种具有多种生物学活性的细胞因子，在牙周炎免疫破坏中起重要作用。Giannopoulou 等也进行了龈沟液中 IL－1β、IL－4、IL－6 和 IL－8 水平与应激之间关系的研究，发现应激状态下牙周炎组龈沟液中 IL－1β、IL－6 和 IL－8 较健康组明显升高，说明应激与这些细胞因子水平明显相关。有学者研究了应激对牙龈卟啉单胞菌造成的炎症反应的影响，发现在冷刺激组和孤单刺激组中，TNF－α 水平比对照组明显下降，作者认为可能是应激破坏了 T 细胞和巨噬细胞的分化、趋化以致 TNF－

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

α 水平下降。但另一些学者则强调了 TNF－α 在感染性疾病中的致病作用，并指出 C 反应蛋白、P 物质等的参与，可能在应激慢性过程中有更主导的作用。一氧化氮（NO）作为炎症反应的一种重要介质，在牙周炎症中起重要作用。牙周炎患者唾液中 NO 的含量显著高于健康人，并与牙周炎的严重程度有关。研究发现正常鼠和免疫鼠的腹腔巨噬细胞产生的 NO 能杀灭伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等牙周致病菌。巨噬细胞内 NO 是通过 NOS 途径合成，其合成能力与抗炎作用密切相关。IFN－γ、IL－1β、IL－6 及巨噬细胞移动抑制因子也可引起诱导性 NO 合成酶表达产生 NO。Shapira 等用两种应激模式刺激小鼠，收集并培养小鼠腹腔巨噬细胞，在培养液中加牙龈卟啉单胞菌内毒素后，发现应激组巨噬细胞释放 NO 显著高于对照组，作者认为应激能诱导 NO 分泌增加，这在牙周破坏中可能发挥重要作用。有学者认为，应激对 NO 产生影响的机制如下：应激条件下，机体的炎性细胞（如巨噬细胞）分泌包括 TNF、IL－1、IFN 等多种炎症介质，这些介质通过某些信号分子（如 MAPK）影响到细胞内相关转录调控因子（如酪氨酸激酶、核因子 κB）的活性，后者促进诱导性 NO 合成酶的表达，催化 NO 得以大量生成；相反，在应激条件下的糖皮质激素则主要通过抑制炎性介质产生及转录因子活性，促进诱导性 NO 合成酶 mRNA 降解等不同环节抑制其表达。正是这种相互影响的对抗性调节才使得机体在应激条件下不至于出现强烈且持久的单方面反应。情感应激所引起的免疫内分泌变化是一个复杂过程，至今仍需探讨。

（二）心理应激对唾液及牙龈微环境变化的影响

早在 20 世纪 60 年代，Gupta 提出因情绪干扰引起的唾液流量减少，可对牙周组织产生不利的影响。唾液流量减少使其润滑作用下降，易造成食物滞留嵌塞、菌斑堆积。有人认为应激时分泌型免疫球蛋白 A（SIgA）随唾液流量减少而减少，SIgA 对病毒有中和作用，可抑制菌斑对牙面的粘附，是唾液屏障的重要免疫成分，其浓度的下降会降低口腔的抗感染能力。Genco 等也进行了关于唾液皮质醇水平和社会心理因素关系的研究，发现实验组（牙周炎、高经济负担、情感型受试者）早晚的唾液皮质醇水平比对照组（无牙周炎、低财政压力、理智型受试者）高，分别为（11.04 ±4.4）nmol、（8.6 ±4.1）nmol 。唾液中皮质醇浓度和血浆中相同，因此唾液中的皮质醇可通过其免疫抑制作用调整口腔炎症反应。最近，Axtelius 等在龈沟液中发现皮质醇，提示应激产生的皮质醇在牙周炎的发病中起着重要作用。长期社会心理因素可刺激植物神经系统，使血管持续收缩，影响牙龈微循环，导致牙周组织缺氧和营养不良，降低牙周组织对细菌的抵抗力。但目前缺乏详细的代谢分析及牙龈微循环变化的有力证据。

（三）心理应激对生活方式或行为改变的影响

Gold 提出与应激反应相关、成功调整其所需的稳定状态是通过分子、细胞、

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

生理及行为反应组成的一个复杂整体间的相互抵消和重建来维持的，他认为情感应激有着直接（生理反应）和间接（行为改变）的影响。精神压力不仅降低了机体的抵抗力，而且还可以改变个体的生活方式。Sakki 等在对 780 名 55 岁居民的调查中发现，牙周袋的增加与不健康的生活方式（吸烟、饮酒、高糖饮食等）有关。学者们已明确不健康的生活方式中，吸烟是重症牙周炎发病中的独立性因素之一，吸烟者牙周袋深度明显高于非吸烟者。吸烟者龈下细菌的总量及检出率增加，吸烟降低唾液和龈沟液中吞噬细胞的作用，并降低血液和组织中中性粒细胞的趋化性和吞噬作用，还可减少菌斑中的氧化作用，使菌斑中厌氧菌数量增加，从而加重感染等。忽视口腔卫生是行为改变的一个重要方面，可致使牙周菌斑、牙石堆积过多，加重牙周炎的症状。焦虑和抑郁是导致忽视口腔卫生的一个因素，抑郁使人们不愿进行各种活动从而忽视口腔卫生，也可引起口腔内的化学变化使得牙石堆积。焦虑个体表现的健忘、注意力不集中使他们忽视口腔卫生。Kurer 等研究了 47 例口腔就诊者心理因素和口腔卫生、牙龈健康的关系，发现焦虑和龈炎相关（$r = 0.35$，$P < 0.05$），抑郁与高菌斑水平相关（$r = 0.28$，$P < 0.05$）；并认为在重度牙周病中这一关系更明显。另外，由精神心理因素引起的饮食紊乱、营养不良、夜磨牙症等均通过影响牙周组织健康而诱发牙周病。

三、社会心理因素对牙周病治疗效果的影响及其对策

社会心理因素是牙周病的重要危险因子，二者关系密切。针对不能用一般致病因子解释牙周病情或牙周病治疗无效的患者，应考虑精神因素的影响。Axtelius 等比较了成人牙周炎治疗反应不同的两组患者（治疗有效组、治疗无效组），发现治疗无效组患者更多表现出紧张情绪、消极依赖的个性及入睡困难。在遭遇压力时他们多会以吸烟、饮酒、服药等方式逃避，这些都是心理脆弱的表现。有报道心理脆弱和免疫功能有关，可直接改变基础免疫状态或间接改变免疫系统对情感应激的反应。该研究还发现治疗无效组患者幼年经历过更多可造成心理脆弱的创伤，如丧亲、与父母分离、与父母不亲密等，并认为幼年的经历会影响其成人后应激状态下的行为。

临床治疗中，针对伴随有明显精神压力的牙周病患者，在进行常规的牙周治疗计划时，应辅以心理治疗，必要时配合使用抗焦虑药和抗抑郁药。常用的抗焦虑药为苯二氮卓类（利眠宁）（每天 15 ～ 60 mg）、地西泮（每天 5 ～ 40 mg）、奥沙西泮（每天 30 ～ 90 mg）、阿普唑仑（每天 0.25 ～ 0.5mg）；常用的抗抑郁药有丙米嗪、氯丙米嗪、阿米替林和多塞平，最高治疗为每天 150 ～ 300 mg。考虑到这些药物的药理性质，最好在精神科医师的指导下使用。至于社会心理因素影响牙周疾病的机制，仍需进一步探索。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

参考文献

[1] Deinzer R, Rttermann S, Mobes O. Increase in gingival inflammation under academic stress. J Clin Periodontol, 1998, 25 (5): 431 –433.

[2] Croucher R, Marcenes W S, Torres M C, et al. The relationship between life-events and periodontitis: a case-control study. J Clin Periodontol, 1997, 24: 39 –43.

[3] Linden G J, Mullally B H, Freeman R. Stress and progression of periodontal disease. J Clin Periodontol, 1996, 23: 675 –680.

[4] Genco R J, Ho A W, Gross S G, et al. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. J Periodontol, 1999; 70 (7): 711 –723.

[5] Herbert T B, Cohen S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. Psychosom, 1992, 55 (4): 364 –379.

[6] Houri-Haddad Y, Itzchaki O, Ben-Nathan D, et al. The effect of chronic emotional stress on the humoral immune response to porphyromonas gingivalis in mice. J Periodontal Res, 2003, 38, 204 –209.

[7] Kikuchi T, Hahn C L, Tanaka S, et al. Dendritic cells stimulated with actinobacillus actinomycetemcomitans elicit rapid gamma interferon responses by natural killer cells. Infect Immun, 2004, 72 (9): 5089 –5096.

[8] Shapira L, Frolov I, Halabi A, et al. Experimental stress suppresses recruitment of macrophages but enhanced their P. gingivalis LPS-stimulated secretion of nitric oxide. J Periodontol, 2000, 71 (3): 476 –481.

[9] Ballieux R E. Impact of mental stress on the immune response. J Clin Periodontol, 1991, 18 (6): 427 –430.

[10] Rozlog L A, Kiecolt-Glaser J K, Marucha P T, et al. Stress and immunity: implications for viral disease and wound healing. J Periodontol, 1999, 70: 786 –792.

[11] 谢启文. 现代神经内分泌学. 上海: 上海医科大学出版社, 1999.

[12] Kiecolt-Glaser J K, Preacher K J, Mac Callum R C, et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL –6. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100 (15): 9090 –9095.

[13] Waschul B, Herforth A, Stiller-Winkler R, et al. Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular IL –1beta and IL –1RA secretion. J Clin Pe-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

riodontol, 2003, 30 (3): 238 -248.

[14] Giannopoulou C, Kamma J J, Mombelli A, et al. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. J Clin Periodontol, 2003, 30 (2): 145 -153.

[15] Shapira L, Houri-Haddad Y, Frolov I, et al. The effect of stress on the inflammatory response to porphyromonas gingivalis in a mouse subcutaneous chamber model. J Periodontol, 1999, 70 (3): 289 -293.

[16] Genco R J, Ho A W, Kopman J, et al . Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. Ann Periodontol, 1998, 3 (1): 288 -302.

[17] Axtelius B, Edwardsson S, Theodorsson E, et al. Presence of cortisol in gingival crevicular fluid: a pilot study. J Clin Periodontol, 1998, 25 (11 pt1) : 929 -932.

[18] Axtelius B, Soderfeldt B, Nisson A, et al. Therapy-resistant periodontitis: psychosocial characteristics. J Clin Periodontol, 1998, 25 (6): 482 -491.

[19] Sakki T K, Knuttila M L, Vimpari S S, et al. Association of lifestyle with periodontal health. Community Dent Oral Epidemiol, 1995, 23 (3): 155 -158.

[20] Kamma J J, Nakou M, Baehni P C, et al. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. J Periodontal Res, 1999, 34 : 25 -33.

[21] Moteiro D A, Silvia A M, Newman H N, et al. Psychosocial factors, dental plaque levels and smoking in periodontitis patients. J Clin Periodontol, 1998, 25 (6): 517 -523.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第三章　牙周病与全身性疾病的关系及对策

牙周病是一种慢性感染性疾病，是口腔的常见病、多发病。2005年第三次全国口腔健康流行病学调查资料显示，我国成年人中80%～97%患有不同程度的牙周疾病。牙周病的细菌及其产物除对牙周组织产生破坏作用外，也与一些全身性疾病有着密切关系，牙周疾病对许多器官系统的潜在影响日益受到关注。20世纪初，以英国内科医生Hunter为代表，首先提出了牙周病“病灶学说”；1989年，Mattila等发表了有关口腔感染与急性心肌梗死的研究报告；Destefano(1993年)、Beck(1995年)等采用循证医学的研究方法，科学、严谨地论证了口腔病灶感染与全身疾病的关系。1996年，Offenbacher首先提出了“牙周医学”的概念，成为牙周病学的一个新分支学科。

牙周疾病与全身健康和疾病之间存在双向联系：某些全身疾病和状况（如冠心病、糖尿病、妊娠等）可影响牙周病的发生、发展及治疗反应；同时牙周病(主要是牙周炎)也存在对全身健康和疾病的影响，大量流行病学调查、严格的临床对照和科学的统计分析研究表明，牙周感染可能是心血管疾病(动脉硬化、心肌梗死、脑卒中等)、糖尿病、早产低出生体重儿、呼吸道感染和消化道疾病的危险因素。人们对牙周病(主要是牙周炎)对全身健康和疾病影响的认识，正经历着由最初的牙周“病灶学说”—被否定—“牙周医学”兴起的过程。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第一节

糖尿病与牙周炎

糖尿病与牙周炎的关系是人们长期研究的课题，以前虽然一直认为糖尿病患者较易发生牙周炎，但早期的研究由于研究对象的糖尿病类型及病情控制情况不一致、牙周诊断指标不统一等原因，使各研究的结论不易比较。近年来由于有严格设计的、较大样本的临床及基础研究，因此得出了较明确的结论。四项共3 524名成人糖尿病受试者的研究证实了糖尿病和牙周炎的显著关系，目前公认糖尿病是牙周炎的危险因素之一。

糖尿病是以高血糖为特征的内分泌代谢疾病。它的急、慢性并发症累及多个器官，已成为致残率、死亡率仅次于肿瘤和心血管病的第三大疾病，严重影响患者的身心健康，并给个人、家庭和社会带来沉重的负担。糖尿病发病率较高，西方发达国家的发病率为2% ～4%，随着生活方式的改变和老龄化进程的加速，我国糖尿病的患病率正在呈快速上升趋势。我国一般人群发病率为1% ～2%，老年人发病率更高，40 岁以上者为3% ～4%，个别报告退休干部可达12%。早期糖尿病没有明显的临床症状，不易觉察，在我国与西方发达国家都有大量的糖尿病人未能获得及时诊断和治疗。糖尿病如任其发展，将成为不可逆性的改变，导致糖尿病并发症的发生。糖尿病并发症是决定糖尿病患者预后的最主要因素，几乎涉及人体的各个脏器，是导致糖尿病致死率和致残率增高的最主要原因，因此有学者把糖尿病说成是“百病之源”。目前各种糖尿病并发症的防治已成为世界医学糖尿病研究的重要课题。而与年龄相关的牙周炎作为口腔常见病和多发病，也有发病率逐渐增高的趋势。近年来在牙周专科就诊的糖尿病患者的人数不断上升，有些患者因为牙周出血、牙周脓肿而就诊，经检查发现不仅患有牙周炎而且患有糖尿病。临床对照研究结果表明，在局部刺激因素相似的情况下，糖尿病患者的牙周炎发生率及严重程度均大于非糖尿病患者。有学者提出将牙周炎列为糖尿病的第6个并发症。

糖尿病（diabetes mellitus）分为两型：Ⅰ型为胰岛素依赖性（IDDM），占糖尿病患者的5% ～10%；Ⅰ型糖尿病是多基因遗传的自身免疫病，与某些调节

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

免疫细胞功能的基因异常相关联，影响宿主对细菌感染的免疫反应，因此Ⅰ型糖尿病患者对牙周感染的易感性不完全由糖代谢异常引起，而主要是因为机体免疫调节基因异常导致失控的、过度的炎症反应，即使血糖控制得很好，仍比非糖尿病患者有更高的难治性牙周炎患病率。有学者研究发现，IDDM 青少年患者中牙龈炎以及牙周附着丧失和骨吸收等牙周病变可发生在视网膜病变之早期，先于其他几种并发症的出现。Ⅱ型为非胰岛素依赖性（NIDDM），约占糖尿病患者的90%。而Ⅱ型糖尿病患者并不一定伴发牙周炎，如果血糖正常并维持良好的口腔卫生，其牙周炎发病率并不高于非糖尿病人群，相反，如处于长期高血糖状态，则易伴发重度牙周炎。大量流行病学研究表明，血糖控制不良的Ⅱ型糖尿病患者的牙周炎范围和程度均高于非糖尿病患者。一项多因素分析结果在校正了年龄、性别、口腔卫生等干扰因素后显示，Ⅱ型糖尿病患者患牙周炎的危险性要比非糖尿病患者高 2.8 ～ 3.4 倍。Ⅱ型糖尿病是仅次于年龄、牙结石的第三位牙周炎危险因素。

一、流行病学调查

Ⅰ型糖尿病患者在 12 岁以后即可发生牙周炎，在 13 ～ 18 岁的患者中牙周炎的发生率约为 9.8%，而 19 岁以上者可达 39%，患者的牙周炎症较严重，约10% 的患儿有局限于第一磨牙和切牙的牙周炎，也有的患有广泛型牙周炎，随年龄增大，牙周炎症加重。美国科学家 Emrich 等通过对 1 342 名比马印第安人（比马印第安人是世界上Ⅱ型糖尿病发病率最高的人群，该人群中 35 岁以上者 50%患有糖尿病，且均为Ⅱ型）进行流行病学调查，发现Ⅱ型糖尿病患者牙周炎发病率是非糖尿病患者的 3 倍左右；并认为牙周炎是糖尿病的潜在并发症。Ⅰ型糖尿病患者的龈下菌斑中以嗜二氧化碳噬纤维菌、伴放线放线杆菌和厌氧弧菌为主。而Ⅱ型糖尿病患者慢性牙周炎的龈下细菌中牙周优势菌为产黑色素杆菌、噬二氧化碳噬纤维菌、具核梭杆菌、中间普氏菌；而且产黑色素杆菌、噬二氧化碳噬纤维菌数量随患者空腹血糖、糖化血红蛋白的升高而增加。提示Ⅱ型糖尿病患者慢性牙周炎的龈下菌群以厌氧菌为主，龈下菌斑中致病菌数量与糖尿病患者代谢控制情况密切相关。对患有牙周炎的糖尿病患者进行完善牙周治疗后，不仅牙周致病菌数量明显减少，且 3 个月后血糖水平得到不同程度的控制及改善。世界卫生组织（WHO）在 1979 年第一届亚太地区感染控制会议上制订计划，对糖尿病患者患牙周炎进行调查研究；在第三届牙科预防保健研究会上将糖尿病患者的牙周炎列为重要研究课题。近几年，国内学者通过对 3 524 名成人糖尿病患者 6 个位点的牙周袋探诊深度、出血情况、测定血糖及糖化血红蛋白水平等 4 项检查，发现糖尿病患者的牙周炎发病率明显高于无糖尿病患者。另有调查表明，糖尿病患者牙周炎发病率为 75%，其中血糖高于 11.11mmol/L 者为 76.17%，血糖

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

低于11.11mmol/L者为50%，而无糖尿病者牙周炎发病率为20%。糖尿病患者牙周炎发病率明显高于无糖尿病者已被证实。

二、糖尿病与牙周炎的相关性

（一）糖尿病增加牙周炎的发病风险及严重程度

1964年，Keyes等通过动物实验发现，诱发糖尿病的大鼠较健康大鼠明显易患牙周炎。胡琳等用链脲佐菌素诱发糖尿病大鼠，以健康大鼠做对照，经高糖食谱加自身粪便为诱发因子，显微镜下观察大鼠牙周组织学变化。结果发现糖尿病大鼠3周、健康大鼠9周均出现上皮组织增生、结缔组织和越隔纤维表层炎细胞浸润、牙槽骨吸收、深牙周袋形成，且随时间延长，糖尿病大鼠较健康大鼠炎症反应加重，但这些牙周组织学变化无特异性差异。研究表明糖尿病仅有缩短引起实验性牙周炎的时间和加重牙周组织破坏程度的作用，未直接引起牙周炎。临床研究方面，1997年，Salvi等对糖尿病牙周炎患者龈沟液中白细胞介素（IL－1β）进行检测分析，IL－1β水平明显高于无糖尿病患者。另有研究进一步显示，中重度牙周炎患者IL－1β明显高于轻度牙周炎患者，表明IL－1β在受局部环境因素影响的同时，也受全身因素的调控。López等（2009年）发现牙周炎与IL－1基因多态性显著相关，而糖尿病与IL－1A和IL－1B的基因多态性无相关关系。国内有学者对糖尿病患者龈沟液中前列腺素水平进行测定，当牙周炎症状相同时，糖尿病患者龈沟液中前列腺素水平明显高于非糖尿病患者，中重度牙周炎患者几乎为轻度牙周炎患者的2倍。表明糖尿病患者龈沟液中前列腺素水平增高可能因全身反应异常而致，这一介质水平的上升，反过来进一步促进牙周病变发展。大量临床研究和流行病学调查显示，Ⅰ型糖尿病患者较非糖尿病患者牙龈炎发生早，且炎症反应更加严重，牙周状况的对比研究也表明Ⅰ型糖尿病患者牙周临床附着丧失显著高于非糖尿病者。Xavier等（2009年）调查发现，若患Ⅰ型糖尿病的儿童和青少年血糖控制较差的话，他们的牙周破坏程度也较严重，在同龄人中患病的易感性也增加。与非糖尿病患者相比，Ⅱ型糖尿病患者牙槽骨丧失较非糖尿病患者明显增加，Ⅱ型糖尿病已被认为是牙槽骨丧失的促进因素。Matu等（2009年）调查了南非的67名Ⅱ型糖尿病患者和67名非糖尿病人群，发现Ⅱ型糖尿病患者较非糖尿病人群患牙周病的几率和严重程度高。以上研究表明Ⅰ型糖尿病和Ⅱ型糖尿病均可增加牙周炎的发病风险及严重程度。

（二）牙周炎是糖尿病的易感因素和促进因素

近年来，一些学者发现全身健康的中度牙周炎患者的血糖水平显著高于无牙周炎者，提示牙周炎可能影响血糖控制，使机体处于前糖尿病状态。1995年，Iacopino在研究牙周病对糖尿病的作用时发现，牙周袋内有害细菌可进入血液中，引起机体的炎症反应并激活免疫系统中的细胞释放蛋白质即细胞因子，该细

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

胞因子可对机体造成损伤。上述损伤在不具有常见糖尿病易感因素的健康人中也可发生。Iacopino 通过对有关牙龈炎症反应与糖尿病关系的研究进行回顾性分析后指出，目前，人群中 60% ～65% 的人患有某种形式的牙龈疾病，且这些人对此并非十分了解，这种情况可能会持续很多年，而糖尿病有可能在此感染存在的前提下发生。这可能是导致中年人群中Ⅱ型糖尿病日益增多的一个潜在原因。Vergnes 等在 2009 年进行了随访 13 周的随机对照研究，随访了 150 个糖尿病病人，发现牙周治疗可以促进代谢不平衡的糖尿病病人血糖的控制。一些纵向研究表明，严重牙周炎患者在 2 ～4 年的观察期内糖尿病的加重比无牙周炎者明显，发生肾和血管的并发病变者也多于龈炎或轻度牙周炎组。Taylor 等对Ⅱ型糖尿病患者的研究亦表明重度牙周炎是血糖控制不良的危险因素。经完善的牙周治疗后，糖尿病的症状可得到适当的控制和改善，表现为糖化血红蛋白水平降低。Kiran 等为了研究牙周健康状况对Ⅱ型糖尿病患者代谢控制的影响，以 44 名Ⅱ型糖尿病患者为研究对象，随机将其分为两组，牙周治疗组接受全口刮治和根面平整治疗，对照组不接受任何牙周治疗，治疗后 3 个月再次进行相应指标的检测，结果发现牙周治疗组糖化血红蛋白水平与治疗前相比显著下降，而对照组与治疗前相比略升高。该研究提示非手术牙周治疗可改善Ⅱ型糖尿病患者的代谢控制。2001 年，Iwamoto 等局部应用二甲胺四环素处理Ⅱ型糖尿病牙周炎患者牙周袋 2 个月后，发现其牙周袋中细菌数量明显减少，血清 TNF-α 水平显著降低，糖化血红蛋白水平亦显著降低，提示抗感染治疗也能改善糖尿病性牙周炎患者的血糖水平。Smith 等对 36 例Ⅱ型糖尿病患者进行 18 个月的牙周治疗，以 36 例未接受牙周治疗的患者作对照，治疗组血糖控制平均改善率 17.11%，两组统计学存在显著差异。国内也有学者对Ⅱ型糖尿病牙周炎患者进行牙周治疗，治疗后无论血糖水平还是糖化血红蛋白水平均有所下降，而以糖化血红蛋白水平下降尤为显著。说明完善的牙周治疗确实可控制和改善糖尿病的症状。

目前认为糖尿病与牙周炎之间存在着相关性，即糖尿病可增加牙周炎的发病风险，而牙周炎亦是糖尿病的易感和促进因素，牙周炎的治疗和控制可相应改善糖尿病的症状，故牙周炎被列为糖尿病的第 6 并发症。

三、糖尿病与牙周炎相关的病理机制

（一）白细胞功能缺陷

中性白细胞是维护全身组织包括牙周膜健康的重要防御细胞，其数量和质量缺陷都与牙周组织的重度破坏有关。研究表明，糖尿病患者的中性粒细胞（PMN）趋化功能、粘附功能、吞噬功能和杀菌功能下降，使其抗感染能力减弱。血糖增高是粒细胞粘附功能降低的主要原因。Molenear 认为，糖尿病患者血清中存在抑制因子和蛋白因子，前者能减弱粒细胞趋化功能；后者能增强粒细胞

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

粘附功能，加强粒细胞粘附于血管内皮细胞，使粒细胞不易从血管间隙渗出而产生粒细胞对炎症反应能力低下。吞噬和杀菌功能低下的原因尚不明确，但糖尿病病情得到控制后粒细胞的吞噬和杀菌功能得到部分或完全的恢复。糖尿病患者PMN趋化性降低与牙周病严重程度的关系一直受到许多学者的关注，并认为这种现象是由基因决定的。Golub等在体内监测龈沟PMN趋化性，发现糖尿病患者龈沟PMN对酪蛋白和EMLP两种趋化剂的反应明显降低。实验发现，糖尿病大鼠龈沟PMN的数量对刺激趋化因子和牙周创伤愈合过程的反应较非糖尿病对照组明显降低。Manouchehr等认为只有PMN功能异常的糖尿病患者才发生牙周病，否则不发生牙周病，但PMN功能降低的根本原因尚不十分清楚。Iacopion等发现糖尿病患者巨噬细胞的表现型和功能型均有所改变，糖代谢终末产物不能完全被分解为糖蛋白和脂类，随血糖水平的升高，糖代谢终末产物不断形成和聚集，刺激血管壁上的单核细胞和上皮细胞，分泌过多的炎性介质，诱发脂代谢障碍，导致组织修复延缓，引起牙槽骨吸收和牙周组织破坏。

（二）微血管病变

牙周组织血管的改变包括微血管形态、微血管流态和血管周围形态三个方面。糖尿病的血糖升高影响正常的血流，使血小板粘附、聚集加强，抗凝因子减少，红细胞脆性增加，造成组织缺氧，血管内皮损伤，有利于细菌及其毒素的侵袭和感染的发生。Frantzis等观察糖尿病患者的牙龈组织，发现浆细胞变性严重、毛细血管基底膜增厚，影响正常的营养扩散和水代谢，使组织易受细菌及其产物如内毒素的侵袭，牙龈的血管内皮下基底膜由于沉积了免疫球蛋白和补体C3而增厚，影响了正常的营养糖和水的代谢，使组织易受细菌及其产物如内毒素的侵袭，并认为微血管形态和功能的改变对糖尿病患者的牙周病发生有特别重要的作用。临床电子显微镜对牙周微血管超微结构观察和动物试验证明，糖尿病所致的高血糖使细胞外液容易扩张，形成一种高滤过状态，引起牙周组织及外周细胞毛细血管的持续性扩张，造成毛细血管壁通透性改变，并由此造成血浆蛋白在毛细血管壁沉积、进行性血管壁增殖、玻璃样变以及血栓形成和血管腔闭合，最终导致牙周组织的病理性变化。另外，糖尿病引发的管壁狭窄、闭塞及基底膜增厚等，可能起源于早期特有的动力学紊乱，如最初为微循环静脉压升高，继之血浆蛋白漏出和沉积于管壁。静脉压升高可使基底膜增厚，微血管的改变导致组织局部供血减少，降低组织营养，可能降低牙周组织对损伤的恢复能力，是糖尿病患者易患牙周病的重要原因。王晖对120例Ⅱ型糖尿病牙周炎患者牙龈进行超微结构观察，除得出与上述相同结论外，还发现糖尿病牙周炎患者血浆中，血管内皮损害标记物即血栓调理素明显高于无糖尿病的牙周病患者；数值的高低取决于牙周病的严重程度，二者呈正相关。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（三）胶原代谢异常

胶原代谢紊乱和营养代谢障碍是糖尿病患者好发牙周病的重要原因之一。糖尿病可影响胶原的合成、成熟和降解，甚至影响胶原分子本身的结构，胶原的溶解和破坏是牙周病进程中的主要环节。Lehre 等检查糖尿病组和非糖尿病组无菌大鼠牙龈组织中的胶原溶解性，发现糖尿病组大鼠牙龈组织中的胶原溶解活性显著高于非糖尿病组，表明患糖尿病时牙龈胶原溶解性增高是由于宿主组织内源性紊乱引起的，而不是口腔菌群的改变所致，但不排除牙周袋中微生物的放大效应改变。另外，高血糖症可抑制牙周韧带中成纤维细胞和成骨细胞的活性，使胶原精氨多糖和骨基质合成减少，导致糖尿病患者骨质疏松症的发生率增高，下颌骨密度降低，感染后更易发生骨吸收。此外，高血糖症和巨噬细胞表现型都可造成单核细胞分泌过多的炎性介质，使牙周组织和龈沟液中的 PMN 型胶原酶分泌增加，活性提高，加快新生胶原的降解，促进牙周附着的破坏。

（四）遗传因素

20 世纪 70 年代以来对糖尿病的研究发现，在单卵双生者中，如一人 50 岁后发生糖尿病，则另一人在几年内也发生糖尿病的几率达 90 % ，其中大多数病人为非胰岛素依赖型糖尿病；如一人 40 岁前发生糖尿病，则另一人在几年内也发生糖尿病的几率达 50%，其中大多数病人为胰岛素依赖型糖尿病，这两种情况都存在高度相似性。另外，探索糖尿病牙周炎与遗传的另一途径是与组织相容性抗原（ histo-compatibility antigen，HLA）之间的关系。Ⅰ型糖尿病是多基因遗传的自身免疫，人们多年前就认识到Ⅰ型糖尿病与 HLA－DR 基因相关，最近又发现Ⅰ型糖尿病与 HLA－DQ 基因相关，主要与 HLA－DR4、HLA－DRw9 和 HLA－DQB 链 57 号氨基酸残基有相关性。Dyer 认为 HLA－DR4 与进行性牙周炎和青少年牙周炎有高度相关性，DR4 具有调节 T 辅助细胞的功能，可影响宿主对 GT 菌感染的免疫反应，增强糖尿病患者对感染的易感性，导致失控的过度炎性反应，所以推测糖尿病与牙周病之间可能有共同的遗传学基础。

（五）骨质疏松倾向和骨吸收增强

糖尿病患者大约有 50% 的人发生骨质疏松，其原因有：

①胰岛素的缺乏导致成骨细胞活性降低；

②糖尿病酸中毒导致破骨细胞活性增加；

③糖尿病肾病时引起继发性甲状旁腺机能亢进，促进骨质钙的分解代谢；

④性腺激素分泌减少；

⑤葡萄糖类皮质激素分泌增加，导致骨胶原结构异常；

⑥粘多糖合成障碍；

⑦糖尿病控制不好时的负钙平衡；

⑧糖尿病血管病变导致对骨的供血减少；

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

⑨活性维生素 D 的异常。

糖尿病患者牙槽骨的丧失和附着水平下降已被证实，这些变化影响了牙周组织的正常结构，牙周支持力量不足，容易出现牙齿松动，牙间隙增大，咬合关系紊乱，咬合创伤，食物嵌塞，增加了菌斑在根面的聚集，降低了对感染和不良刺激的抵抗力，增加牙周炎症的易感染性。

（六）多元醇旁路激活

糖尿病导致血糖升高，肾脏、牙周组织及神经血管的己糖激酶呈饱和状态，过剩的葡萄糖不能通过正常的途径酵解，而经多元醇旁路代谢，即由被激活的醛糖还原酶把葡萄糖还原成山梨醇。最近研究表明，山梨醇浓度升高伴随的细胞内肌醇池耗损，引起 Na^+-K^+-ATP 酶活性降低，加上能使血管扩张的前列腺素如 PGE_2 的合成增加，造成牙周组织的损伤，使牙周组织的吸收破坏发展迅速。

（七）其他参与牙周炎与糖尿病之间作用的因素

近年来，随着对糖尿病病理机制研究的进一步深入，许多学者从新的角度提出，晚期糖化终末产物积聚、高血脂以及胰岛素抵抗等亦参与了牙周炎与糖尿病之间的相互作用。

1. 晚期糖化终末产物积聚

糖化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）是在无酶催化的情况下，葡萄糖、果糖及 6－磷酸葡萄糖等与生物大分子，尤其是长寿命蛋白，如胶原蛋白、基质蛋白等发生糖基化作用形成的产物。在健康人群中 AGEs 随年龄的增长而在组织中积累，在糖尿病患者中 AGEs 在组织中的积累速度加快。机体长期处于高血糖状态可导致不可逆 AGEs 在体内大量积聚。AGEs 可与多种细胞表面的糖化终末产物受体（receptor for advanced glycation end products，RAGE）相结合引起一系列病理改变。现已发现多种细胞表面存在 RAGE，如内皮细胞、单核巨噬细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等。AGEs 与单核巨噬细胞表面的 RAGE 结合可促进 TNF－α，IL－1β 和 IL－6 等细胞因子的分泌，增加机体炎症介质水平，使机体处于炎性状态。Katz 等发现牙周炎患者牙龈上皮细胞上存在 RAGE，而且Ⅱ型糖尿病牙周炎患者牙龈组织中 RAGE 的 mRNA 表达水平高出非糖尿病牙周炎患者 50%，提示 RAGE 可能参与了Ⅱ型糖尿病牙周炎患者的牙周破坏。动物实验中使用 RAGE 阻断剂可以剂量依赖形式减少Ⅱ型糖尿病小鼠牙周炎骨丧失，并降低牙龈组织中 TNF－α，IL－6 及基质金属蛋白酶的表达水平，提示晚期糖化终末产物受体在加重糖尿病牙周炎患者的牙周炎症及其牙槽骨丧失的过程中具有重要作用。AGEs 还可通过多种机制影响细胞的生物学特性，包括加强炎症反应、刺激细胞凋亡、影响细胞外基质生成。

2. 高血脂

糖尿病患者（Ⅰ型和Ⅱ型）的高血糖状态，通常伴发高血脂。高血脂主要

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

表现为血浆低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL），三酰甘油（triglycerides，TRG）和 ω－6 游离脂肪酸水平显著升高。脂肪酸代谢异常和高血脂可影响多种细胞的功能，引起糖尿病并发症。从糖尿病患者血液中分离得到的单核细胞对细菌引起的炎症反应具有放大效应，表现为在细菌脂多糖刺激下单核细胞分泌过量炎性介质，如 IL－1β，TNF－α 等。这种单核细胞的高反应性与高血糖无关，但可能与高血脂相关。Noack 等的研究表明糖耐量异常作为糖尿病的易感因素并非牙周炎的危险因素，而高血脂更像是牙周炎的高危因素。这些研究提示，高血脂可能是糖尿病加重牙周炎发展的另一重要机制。另一方面，Iacopino 认为牙周炎本身亦可导致血浆 LDL，TRG 水平升高。牙周炎可诱发炎症介质如 IL－1β，TNF－α 循环水平增高，进而影响血脂代谢。而炎症介质循环水平增高可诱发胰岛素抵抗进而诱发Ⅱ型糖尿病。IL－1β 可通过凋亡机制引起胰岛 β 细胞破坏，提示 IL－1β 水平增高在Ⅰ型糖尿病的发生发、展过程中具有一定作用。

3. 胰岛素抵抗

亚临床慢性轻度炎症反应有可能是促进胰岛素抵抗和Ⅱ型糖尿病的重要因素。近来发现，胰岛素抵抗与经典的炎症反应信号途径间存在密切的联系。核因子 κB（nuclear factor Bκ，NF－Bκ）是炎症启动、调节的关键因子。在静息状态，NF－B 与抑制因子Ⅰ κB 结合，以无 κ 活性的形式存在于细胞浆内，Ⅰ κB 激酶（IBki-nase IK）经 TNF－α，IL－1，IL－6 等炎症因子 κ 激活后，使Ⅰ κB 磷酸化并与 NF－Bκ 解离，释放 NF－Bκ 转移至细胞核内，调节一系列炎症因子及炎症相关物质的基因转录和蛋白合成，即 IκK 是调节炎症的重要因素。IκK 又是胰岛素受体和胰岛素受体底物（insulin receptor substrate，IRS）的丝氨酸磷酸化激酶，可使 IRS 307 位的丝氨酸磷酸化，导致正常的丝氨酸磷酸化受抑制、减弱胰岛素受体与 IRS 的结合、终止胰岛素信号向三磷酸肌醇激酶（phosphatidy linositol 3－kinase，PI3K）传递，导致胰岛素抵抗。因此 IκK 是将炎症和胰岛素抵抗联系起来的枢纽。现已证实，肥胖者脂肪组织分泌的炎症因子 TNF－α 是诱发胰岛素抵抗的重要因素，癌症和严重系统性感染亦被认为与胰岛素抵抗相关。成功的牙周治疗能够改善糖尿病性牙周炎患者的血糖控制，其机制可能是通过降低牙周炎患者 TNF－α 循环水平，使胰岛素的敏感性增加。Nishimura 等认为糖尿病诱发的机体炎性状态导致 TNF－α 等炎症因子循环水平增高，加剧牙周炎的发生、发展，而加剧的牙周炎可通过刺激单核细胞进一步上调 TNF－α 循环水平等途径，引起胰岛素抵抗，并推断 TNF－α 是牙周炎与糖尿病交互作用的重要因子。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

四、糖尿病患者牙周炎的临床防治措施

糖尿病患者牙周炎的临床防治强调早发现、早诊断、早治疗，对于患有糖尿病的患者应及时了解患者的口腔牙周状况及治疗情况；对于某些牙龈红肿严重而广泛、反复发生急性脓肿、常规牙周治疗反应欠佳的牙周炎患者，应考虑其是否有合并糖尿病的可能性，并进行必要的内科检查。目前美国糖尿病协会已把询问和了解糖尿病患者的牙病及治疗情况列入糖尿病的诊治规范中。

（一）糖尿病患者的常见口腔临床表现

早期糖尿病的患者可出现口腔粘膜干燥伴烧灼感，晨起口腔有血及异味，刷牙或进食时牙龈易出血，检查时可见口腔粘膜出现淤点、淤斑、水肿。随着糖尿病进程的发展，血糖控制不良的糖尿病患者，其牙周组织的炎症进一步加重，可出现广泛性的牙龈红肿，红肿的龈缘呈肉芽状增生，可伴有自发性出血和反复发生的急性牙周脓肿，牙槽骨破坏迅速，导致深牙周袋和牙松动。

（二）临床防治措施

由于糖尿病患者容易出现严重的牙周炎症，因此糖尿病患者应更加注意口腔卫生保健，可间断性地少量使用漱口水（如0.02%洗必泰、2%盐水）含漱，定期进行口腔健康检查。

对于糖代谢控制不佳或有严重并发症（如肾病）的糖尿病患者，一般只进行应急的牙周治疗，如急性牙周脓肿需切开引流等，同时给予抗生素以控制感染。

对血糖控制比较平稳且无严重并发症的糖尿病患者，可以进行常规的牙周治疗，牙周治疗措施与非糖尿病患者相似，但因糖尿病患者有自身血糖较高、伤口易感染等特性，其牙周病的治疗也有其一定的特殊性，需注意如下几点：

（1）首先要尽量调整患者的血糖水平至较理想状态。糖尿病患者的糖代谢得到有效控制，有利于微循环的改善，也有利于牙周病的恢复；若患者血糖较高，进行牙周治疗好转一段时间后又易复发。因此在对患者进行牙周治疗前，应先与内科医师会诊，平稳地调整患者的血糖，并尽量使其维持在相对理想的状态。

（2）牙周治疗应尽量安排在上午（早餐及服药后1.5 h），并给予患者饮食建议，注意保证早餐提供足够的热量，减少就诊前体力消耗，以保证牙周治疗前后及治疗过程中维持血糖的平稳。

（3）治疗前做好治疗计划，缩短就诊时间；治疗中注意减少对牙周组织的创伤，可分步多次洁治，不宜一次洁治过深，使得牙周组织受创较大，易引发感染。治疗过程中注意良好的镇痛，其中关键是减轻患者的紧张情绪，因为肾上腺素的分泌可能增加对胰岛素的需求，必要时可在治疗前给予镇静剂。局部注射的麻药中肾上腺素含量也不可超过1∶10万。治疗过程中还要预防低血糖出现。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（4）在牙周治疗前后，应给予消炎、抗感染药物。一方面消除牙周炎症，另一方面预防由于血糖较高引起的术后感染，因此要合理选择抗菌药物。目前，四环素类药物作为糖尿病患者牙周炎治疗的首选药物受到更多的关注。四环素类药物除有抗生素作用外，还可抑制胶原酶、基质溶解素及其他基质蛋白酶的活性，减少骨吸收，恢复纤维细胞和成骨细胞活性，促进合成胶原和骨基质，可有效减少糖尿病导致的胶原代谢紊乱和骨吸收，所以使用四环素类药物与机械清创联合治疗糖尿病患者的牙周炎具有较好的疗效。强力霉素抗胶原酶活性更强，且不经过肾脏代谢，更适用于糖尿病患者，常用剂量为 100 mg/d，连续使用 2 周。此外，可选择甲硝唑与阿莫西林联合使用：甲硝唑，常用剂量为 200 mg，每日 3～4 次；阿莫西林，常用剂量为 500 mg，每日 3～4 次，连续 5～7 天。除全身用药外，我们对糖尿病牙周炎患者进行牙周基础治疗后，使用含有二甲胺四环素的牙周缓释剂，也取得了满意的疗效。

（5）牙周炎症缓解后，特别强调自身的菌斑控制，应密切注意保持口腔卫生，长期随访，定期复查，及时发现并防止炎症复发，以维持疗效。

总之，针对糖尿病患者的牙周炎，应同时对牙周炎和糖尿病进行处理。两者可以互相影响，加重病情。如果有效控制糖尿病患者的牙周感染，将可以减少糖尿病用药量。反之，糖尿病的控制也是取得牙周炎治疗效果的重要前提。

参考文献

[1] 曹采方．牙周病学．3 版．北京：人民卫生出版社，2003.

[2] 曾红燕，杨圣辉．Ⅱ型糖尿病患者慢性牙周炎细菌学研究．实用口腔医学杂志，2004，20（6）：747.

[3] 刘秀丽，张平，陈曦．糖尿病患者牙周病 323 例临床分析．西安医科大学学报，1999，20（1）：103.

[4] 胡琳，吴兰雁，张举之．糖尿病在大鼠实验性牙周炎发生中的作用．牙体牙髓牙周病志，1995，3（5）：1.

[5] Sznajder R，Carraro J J，Rugna S，et al. Diabetes and periodontal diseases. J Periodontol，2000，71（4）：664.

[6] Salvi G E，Yalda B，Collins J G，et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Periodontol，1997，68（2）：127.

[7] Iacopino A M. Diabetic periodontitis：possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. Oral Dis，1995，1（4）：214.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[8] Taylor G W, Burt B A, Becker M P, et al. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. Ann Periodontol, 1998, 3 (1): 30 -39.

[9] Kiran M, Arpak N, Unsal E, et al. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol, 2005, 32 (3): 266 -272.

[10] Smith G T, Greenbawn C J, Johnson B D, et al. Short-term response to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. J Pediodontol, 1996, 67 (8): 794 -802.

[11] Golub L M, Nicoll G A, Lacono V J, et al. .In vivo crevicular leukocyte response to a chemotactic challenge inhibition by experimental diabetes. Infect Immun, 1982, 37 (3): 1013 -1020.

[12] Manouchehr P M, Blssada N F. Periodontal disease in juvenile and adult diabetic patients: a review of the literature. J Am Dent Assoc, 1983, 107 (5): 766 -770.

[13] Frantzis T G, Reeve C M, Brown A L. The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingival of diabetic and nondiabetic patients with periodontal disease. J Periodontal, 1971, 40 (7): 406 -411.

[14] Dyer J K, Peck M A, Reinhardt R A, et al. HLA-D types and serum IgG response to capnocytophaga in diabetes and periodontitis. J Dent Res, 1997, 76 (12): 1825 -1832 .

[15] 何春环．牙周病与糖尿病的关系．北京口腔医学，2004，12 (3): 175.

[16] Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawam, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. J Periodontol, 2001, 72 (6): 774.

[17] Emrich L J, Shlossman M, Genco R J. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol, 1991, 62 (2): 123.

[18] 付永伟．牙周炎与糖尿病关系的研究进展．云南医药，2007，28 (1): 73.

[19] 谢云锋，束蓉．四环素族药物在牙周炎治疗中的作用．口腔材料器械杂志，2003，12 (1): 29.

[20] 金鸿莱，束蓉．四环素类牙周缓释制剂作用机理的研究进展．口腔材料器械杂志，2006，15 (4): 211.

[21] López N J, Valenzuela C Y, Jara L. Interleukin -1 gene cluster polymorphisms associated with periodontal disease in type Ⅱ diabetes. J Periodontol, 2009, 80 (10): 1590 -1598.

[22] Silvestre F J, Miralles L, Llambes F, et al. Type 1 diabetes mellitus and perio-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

dontal disease: relationship to different clinical variables. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009, 14 (4): E175 – 179.

[23] Xavier A C, Silva I N, Costa Fde O, et al. Periodontal status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab, 2009, 53 (3): 348 – 354.

[24] Tanwir F, Altamash M, Gustafsson A. Effect of diabetes on periodontal status of a population with poor oral health. Acta Odontol Scand, 2009, 67 (3): 129 – 133.

[25] Matu N K, Stephen L, Lalloo R. Prevalence and severity of periodontal disease: type Ⅱ diabetics versus non-diabetics. SADJ, 2009, 64 (2): 64, 66 – 68.

[26] Vergnes J N, ArrivéE, Gourdy P, et al. Periodontal treatment to improve glycaemic control in diabetic patients: study protocol of the randomized, controlled DIAPERIO trial. Trials, 2009, 10: 65.

[27] Mealey B L, Rose L F. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. Compend Contin Educ Dent, 2008, 29 (7): 402 – 408, 410, 412 – 413.

[28] Gomes D A, Spolidorio D M, Pepato M T, et al. Effect of induced diabetes mellitus on alveolar bone loss after 30 days of ligature-induced periodontal disease. J Int Acad Periodontol, 2009, 11 (2): 188 – 192.

[29] Ardakani M R, Moeintaghavi A, Haerian A, et al. Correlation between levels of sulcular and capillary blood glucose. J Contemp Dent Pract, 2009, 10 (2): 10 – 17.

[30] Matsumoto S, Ogawa H, Soda S, et al. Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type Ⅱ diabetes mellitus. J Clin Periodontol, 2009, 36 (2): 142 – 148.

[31] Linares-Vieyra C, Gonzá lez-Guevara M B, Rodríguez-de Mendoza L E. Periodontal diseases and treatment needs in diabetes type Ⅱ. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2009; 47 (2): 129 – 34.

[32] 梁焕友，唐倩，李娟，等. 局部应用消炎痛辅助治疗Ⅱ型糖尿病患者牙周炎的临床研究. 中山大学学报：医学科学版，2004，25（3S）：294 – 296.

[33] Noack B, Jachmann I, Roscher S, et al. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. J Periodontol, 2000, 71 (6): 898 – 903.

[34] Ishimura F, KonoT, Fujimoto C, et al. Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. J Int Acad Periodontol, 2000, 2 (2): 49 – 55.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第二节
牙周病和早产低出生体重儿的关系

正常情况下，足月健康的胎儿都是在怀孕 280 天左右（38 ～ 42 周）降生，称为足月产儿；但有的孕妇怀孕尚未足月，就提前分娩，这种现象在医学上称为早产。据世界卫生组织制定的定义，早产低出生体重儿（preterm and low birth weight，PLBW）是指新生儿出生时未足月（不论胎龄大小，成熟度如何）且体质量 <2 500 g 的患儿，其发生率一般占新生儿的 5% ～ 10%。由于过早分娩，各种器官发育不成熟，体外生活能力较弱，调节体温、抵抗感染的能力很差，其发病率和病死率都较正常足月产新生儿高，属于高危儿。我国的 PLBW 患儿死亡率为 12.7% ～ 20.8%，胎龄越小，体重越低，死亡率越高。据统计，70% ～ 75% 的新生儿发病和死亡与早产有关。虽然近几十年来，通过医学界的努力和积极治疗，已使 PLBW 患儿的病死率大大降低，但仍然存在多数 PLBW 患儿伴随有某些系统缺陷的问题，许多研究显示：PLBW 患儿存活儿中，约有 33.7% 伴有不同程度的智力障碍或神经系统后遗症。PLBW 患儿作为世界上一个主要的公共健康问题，已引起了广泛的关注。

一、感染与 PLBW 的关系

目前已知的导致 PLBW 患儿发生的危险因素包括母亲年龄过大或过小（>37 岁或 <17 岁）、社会经济状况低下、胎儿期护理不当、过度劳累、药物、酗酒、吸烟、糖尿病、多次妊娠等，然而 PLBW 患儿中仍有 25% ～ 50% 不存在上述的因素，尚不能用以上的病因来解释。近年来，学者们开始寻找那些未知的危险因素，越来越多的证据表明感染可能起着重要的作用，包括病毒性呼吸道感染、腹泻和疟疾、生殖泌尿系统的感染等都可能成为诱发 PLBW 的病因。感染的病因学说认为：妊娠妇女在亚临床感染期，微生物及其脂多糖类产物可以从生殖道通过上行感染进入宫腔；也可以通过血源途径从非生殖器官进入宫腔，导致

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

绒毛膜和胎盘外膜的细菌感染，引发绒膜、羊膜炎；细菌的入侵还可刺激母体免疫系统产生大量的细胞因子和生长因子，进而引发炎症导致胎盘的损伤和不良应激，使得胎儿发育受限；同时，失调的细胞因子级联反应可增加前列腺素的合成和金属蛋白酶基质（MMPS）的释放，导致子宫过早收缩、胎膜过早破裂，引起早产。支持感染病因学的证据有：早产时，组织学绒毛膜炎发病率增加；绒毛膜炎和羊膜炎与胎膜早破、早产呈正相关；一些早产孕妇的羊水或绒毛膜、羊膜的细菌培养呈阳性；早产时，许多与炎症相关的免疫介质水平增高，产褥感染病率也增加。流行病学调查显示：早产或胎膜早破与生殖道感染明显关联。在动物模型可观察到：细菌及其产物可诱发早产的发生，而相应的抗菌素实验则可降低早产的发生率。

二、牙周感染与 PLBW 相关联的提出

近年来，随着感染的病因学说观念越来越受到学者们的重视，牙周感染作为一种重要的感染因素，同样也引起了学者们广泛的关注。牙周病是发生在牙齿周围支持组织的慢性破坏性疾病，是口腔两大类主要疾病之一，也是育龄期妇女常见的口腔疾患之一。牙周病患者的牙周局部存在着大量的厌氧菌，也可检测到可直接在生殖道定植的致病菌。Dixon（1994 年）等报道了 1 例在妊娠 24 周时，由核梭杆菌（Fusobacterium nucleatum，Fn）和嗜二氧化碳噬纤维菌（Capnocytophaga species，Cs）引起的绒毛膜羊膜炎，其中 Fn 通常存在于口腔、上呼吸道和泌尿生殖道中，而 Cs 则是口腔中特殊的、与牙周病相关的细菌。因此，一些学者认为：至少在某些由于生殖道的感染而引发的早产，其来源不是阴道，而是母体或性伴侣的口腔。由于牙周病患者患牙的牙周袋上皮的完整性遭到破坏，细菌及其毒性产物可以侵入宿主组织，进入血液循环系统，扩散并导致菌血症，给致病菌在生殖道定植创造了条件。

早在 20 世纪 90 年代早期，Offenbacher 等学者就推测，孕妇牙周袋内的革兰氏阴性菌（G^- 菌）、脂多糖、前列腺素 E_2（PGE_2）和肿瘤坏死因子 α（TNF－α）等炎症介质可能对婴儿胎盘有潜在威胁，从而提出假设：牙周病可作为妊娠期感染和炎症的来源。随后 Offenbacher 等学者进一步用仓鼠模型证明了牙龈卟啉单胞菌（P. gingivalis）慢性暴露于牙龈后，15% ～ 18% 的胎鼠体重下降，同时羊水中 PGE_2 和 TNF－α 局灶性增多。1996 年 Offenbacher 等学者在对孕妇和产后 2 周的母亲进行了牙周感染与 PLBW 患儿之间的关系调查后发现：PLBW 患儿母体的牙周状况明显差于正常新生儿母体。他们选取 93 例 PLBW 患儿的母体和 31 例正常新生儿母体进行比较研究，发现患有弥漫型及严重牙周病的妇女生产 PLBW 患儿的可能性是无弥漫型及严重牙周病妇女的 7 ～ 8 倍，并推论出 18% 的 PLBW 患儿是由于母体患有牙周感染而引起的。由此，Offenbacher 等首次提出了

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

牙周感染是 PLBW 患儿的危险因素这一新概念。但近几年也有一些学者提出一些相反的结论。Vettore 等（2008 年）进行了一项临床病例对照研究，116 名超过 30 岁的孕妇参加了该项研究，临床检查记录她们的临床牙周指数（菌斑、牙石、探诊出血、牙周袋深度、附着水平丧失）和检测龈下菌斑的 39 个菌种，并询问全身疾病病史。结果发现临床检查指数和牙周细菌的检出在低出生体重儿孕妇和正常体重儿孕妇之间无相关性。Heimonen 等（2008 年）进行的 328 名孕妇的横断面研究发现不能得出口腔健康指数与 PLBW 具有相关性，PLBW 仅仅与全身危险因素相关。Khader 等（2009 年）进行的病例对照研究认为牙周病的范围和程度与 PLBW 的发生率的增加有一定的关联性，但是需进行更大范围和更深度的研究，以充分证实牙周感染是 PLBW 一个真正的危险因素。

三、牙周病与 PLBW 密切相关的流行病学研究

1996 年 Offenbacher 等首次对孕妇和产后两周的母亲进行了牙周感染与PLBW 患儿之间关系的调查研究，结果发现：18.2% 的 PLBW 患儿与孕妇牙周炎密切相关，患有牙周炎的初产孕妇发生 PLBW 的危险度（OR 值）为 7.5，高于吸烟和饮酒等其他危险因素。Offenbacher 等的研究还指出：早产组孕妇的平均牙周附着丧失明显高于足月产组的孕妇，超过 60% 的早产组孕妇的牙周附着丧失大于或等于 3 mm。其后，Offenbacher 等（1998 年）继续进行了为期 5 年的大样本量前瞻性研究，结果显示：妊娠期患牙周病及其病变进展与 PLBW 的发生明显相关，即新生儿平均体重、妊娠时限与母体牙周状况成负相关。妊娠小于 28 周的晚期流产的比例，在牙周健康的孕妇中为 1.1 %，在轻度牙周病患者中为 3.5%，而在中重度牙周病患者中为 11.1% ；在牙周健康的孕妇中，未见发生胎儿出生体重小于 1 000 g 的患儿，而在轻度牙周病患者中其发生率为 6.1%，在中重度牙周病患者中为 11.4% 。Black 等（2000 年）在基于临床和显微镜检查的研究中发现：牙周感染与 PLBW 明显相关，而临床中仅有 5.5% 的人同时患有牙周炎和细菌性阴道病，将细菌性阴道病作为变量，用多因素 Logistic 回归分析并不能改变这种联系，表明牙周感染与早产的这种联系并非由于存在细菌性阴道病，因此牙周炎是一种独立于生殖道感染之外的、与 PLBW 有关的炎症，母体的牙周感染有可能以和细菌性阴道病相似的方式引起母体－胎儿系统的感染。Jeffcoat 等（2001 年）的研究证实：近 20% 的 PLBW 的母体存在牙周感染，且在怀孕早期母体牙周状况越差，发生 PLBW 的几率越大。同时 Jeffcoat 等对 1 313 例孕妇的前瞻性研究支持：母体牙周病是导致早产的一个独立的危险因素，在校准了年龄、种族、吸烟、经产状况等因素后发现，随着牙周病的加重，发生早产的危险性增加，在轻、中度牙周病孕妇中，其发生 PLBW 患儿的危险度（OR 值）为 2.83，而在重度、广泛性牙周病孕妇中，其 OR 值达 4.18。Jeffcoat 等（2003 年）扩大

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

病例数后的研究结果与此相似，PLBW 的发生率在牙周健康者中为 2.5%，牙周病孕妇为 8.6%，牙周病孕妇发生 PLBW 的相对危险度为 3.5。Radnai 等（2004 年）的病例对照研究发现早产和早期牙周炎有明显的联系，其 95% 可信区间的优势比为 5.46，牙周炎组新生儿的平均体重比正常对照组轻（$P=0.047$），Rajapakse 等（2005 年）对 227 位没有吸烟、饮酒、没有使用药物的第 1 胎孕妇的前瞻性随访研究结果也表明：牙周病与 PLBW 有联系。Cruz 等（2009 年）进行的一组病例对照研究发现，牙周炎与 PLBW 的发生具有显著相关性，尤其是好发在教育文化水平较低的孕妇。

（一）牙周病与 PLBW 密切相关的干预性实验研究

为进一步评估牙周病和 PLBW 的因果联系，不少学者进行了随机化干预实验，实验数据证实了牙周病治疗对妊娠结局的影响。Mitchell-Lewis 等（2001 年）在纽约哈莱姆区青年妇女中心进行了随机对照实验，74 位受试妇女接受了口腔卫生指导、器械性洁治术和根面平整术，对照组 90 位妇女则不接受任何牙周干预性的措施，结果：对照组中有 18.9% 分娩了 PLBW 患儿，而实验组只有 13.5% 分娩了 PLBW 患儿。Lopez 等（2001 年）的研究更直接地验证了这种联系，他们将 390 名孕妇随机分成两组，一组在妊娠第 22 周前接受治疗，另一组延迟至产后，结果发现：产前接受治疗组的早产发生率为 1.8%，远低于产后接受治疗组的 10.2%。Lopez 等（2002 年）的干预性研究发现：产前得到良好的牙周治疗和维护的妇女，其 PLBW 的发生率（1.84%）明显低于对照组（10.11%），降低了 82%。Marjoriek 等对牙周感染进行治疗是否可以减少生产低出生体重儿的几率进行了研究，结果显示：通过对牙周感染的孕妇进行龈上、龈下洁刮治及根面平整术，可以减少低出生体重儿的几率，但单纯采用甲硝唑等药物治疗的效果并不理想。Chile 等进行产前和产后牙周感染治疗的效果比较时，发现怀孕 28 周之前进行牙周基础治疗的妇女生产低出生体重儿的几率较产后进行同样治疗的妇女的几率低。Radnai 等（2009 年）对 41 名孕妇进行了牙周治疗干预，对照组为 42 名孕妇。研究结果显示：在怀孕 35 周前进行牙周治疗可以明显改善新生儿的体重。虽然这些干预性实验结果提示：治疗孕妇的牙周病可降低 PLBW 的发生率，但这一结果仍需要大规模的实验来进一步证实。

（二）牙周病与 PLBW 密切相关的病原学研究

孕妇牙周菌斑中的主要致病菌成分的变化及数量的增加是导致 PLBW 发生的重要原因，孕妇牙周菌斑中的牙龈卟啉菌（Porphyromonas gingivalis，Pg）、伴放线放线杆菌（Actinobacillus actinomycetem comitans，Aa）、具核梭杆菌（Fusobacterium nucleatum，Fn）、中间普氏菌（Prevotella intermedia，Pi）、福氏拟杆菌（Bacteroide forsythus，Bf）、嗜二氧化碳噬纤维菌（Capnocytophaga species，Cs）、大肠弯曲杆菌（Campylobacter rectus，Cr）的数量随妊娠月份的增加及黄体酮水

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

平的增加而明显增多，这些牙周致病菌能显著激发宿主的炎症反应，也可激活母体产生大量的免疫介质 PGE_2 和 TNF－α；同时牙周致病菌产生的细菌脂多糖（LPS）可经血流到达胎盘胎膜，作用于羊膜细胞与滋养层细胞，使局部产生 IL－1β 和 PGE_2，当这些免疫介质达到一定的阈值时，可引发绒膜、羊膜炎，导致子宫过早收缩、宫颈成熟、胎膜过早破裂等，从而发动早产。

Papapanou 等（1996 年）的研究发现：与正常出生体重儿（normal birth weight，NBW）的母亲相比，PLBW 母亲牙周菌斑中牙龈卟啉菌（Pg）、伴放线放线杆菌（Aa）的检出率明显增高。Mitchell-Lewis 等（2001 年）对社区人群的非随机研究发现，PLBW 产妇的牙周状况与正常产妇虽无明显差别，但福氏拟杆菌（Bf）和大肠弯曲杆菌（Cr）的水平明显高于正常产妇，其他牙周致病菌的数量也普遍升高。Dasanayake 等（2001 年）发现，牙龈卟啉单胞菌抗体的母体血清 IgG 抗体水平与胎儿体重成反比，PLBW 产妇的 Pg 抗体滴度明显高于正常产妇。Madianos 等（2001 年）对约 400 名孕妇的牙周病与胎儿的关系进行了研究，通过检测母体牙菌斑及血清 IgG 抗体和胎儿脐带血 IgM 抗体，发现在早产胎儿脐带血中针对一种或多种牙周致病菌的 IgM 阳性率为 19.9%，约为正常胎儿的 2.9 倍，其中针对 Cr 的 IgM 阳性率的差异尤为显著；同时母体中还缺乏针对一些牙周致病菌的 IgG 抗体，以致母体不能产生足够的抗体来抵御这些细菌，以致胎儿被细菌侵袭，这些均与早产率的上升有相关性。

四、牙周病与 PLBW 相关的可能机制

牙周病是发生在牙齿周围支持组织的慢性破坏性疾病，多数由长期存在的慢性牙龈炎向深部牙周组织扩展而引起，也是育龄期妇女常见的口腔疾患之一。经计算，人体牙周膜的表面积大约等于手前臂内侧的面积，如此大面积的区域出现细菌感染而引发局部炎症，其对母体及胎儿的整体影响将不可忽视。牙周病局部感染对机体影响的可能机制或旁路包括：①感染通过一过性菌血症转移扩散；②细菌毒素经循环系统扩散，引起损伤；③口腔微生物诱发的免疫损伤所引起的感染等。

已有证据表明，因大量厌氧菌感染所致的牙周病可能是早产的危险因素。患有牙周病的妇女在妊娠期间，原有的牙龈慢性炎症会出现加重现象，这是因为牙龈是性激素的靶器官之一，妊娠期间体内性激素水平以及内分泌的改变会影响组织的新陈代谢，加重牙龈对菌斑的反应。同时牙周病导致的牙周组织慢性病为口腔细菌特别是革兰氏阴性菌入侵血液循环提供了便利条件，这些牙周病相关细菌可通过血液传播到羊膜，进入羊水；而且感染的牙周组织还可作为细菌微生物产物和感染有关的细胞因子的储库，扰乱妊娠期正常的激素及细胞因子调节。目前，学者们普遍认为：引起早产的原因均与促进子宫收缩的各种因素有关。当孕

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

妇存在牙周病变时，龈沟液中 PGE_2 和 TNF－α 含量增加，这些炎症介质与牙周病相关细菌产生的细菌脂多糖（LPS）、肽聚糖片段、水解酶一起进入全身循环。LPS 在血液循环中与脂蛋白结合的产物作用于单核/巨噬细胞的 CD14 受体，从而激活单核/巨噬细胞释放多种细胞因子：PGE_2、TNF－α、IL－1β、基质金属蛋白酶（MMP）等；同时 LPS 还可经血流到达胎盘胎膜，作用于羊膜细胞与滋养层细胞，使局部产生 IL－1β 和 PGE_2 等多种细胞因子，引发绒膜羊膜炎。其中，PGE_2、TNF－α 是分娩发动的最重要刺激源，PGE_2 和 TNF－α 水平达到某一阈值时，可产生胎毒作用，引起子宫过早收缩、胎膜过早破裂，以及子宫颈扩张，导致早产。

五、患牙周病孕妇的临床防治措施

通过控制、清除牙菌斑与牙石可以很好地预防牙周病的发生、发展，并取得良好的治疗效果，因此在孕前进行预防性的牙周治疗，可作为孕前保健的一项重要内容；同时在孕期采取必要的牙周防治措施，将有助于减少早产与低出生体重儿的发生，从而降低围产儿的死亡率和并发症，提高婴儿的生存质量。对患有牙周病的孕妇进行孕期牙周防治应注意以下几个方面：

（1）提高孕妇对牙周病的认识，使其了解到牙周感染是早产的危险因素；帮助孕妇去除不良的心理因素，避免因恐惧或一些不正确的观念而排斥对牙齿的治疗；提高孕妇自身的口腔保健意识，养成维护口腔卫生的良好习惯，孕期保持口腔健康，促进胎儿的健康生长和发育。

（2）让孕妇了解正确的口腔保健基本常识和方法，包括：坚持餐后漱口、刷牙（至少每天两次）；配合牙线及时清除牙齿邻面和间隙内的牙菌斑和嵌塞的食物；注意纠正不良习惯，如张口呼吸、单侧咀嚼、睡前进食、怀孕期间不刷牙等；同时加强锻炼，提高全身抵抗力。保持良好的口腔卫生是孕期预防口腔疾病最有效的方法。

（3）采取必要的临床干预措施，包括：定期进行口腔检查，接受口腔卫生指导，及早清除牙齿上的牙石、菌斑；出现妊娠期牙龈炎时，怀孕前 3 个月不应做常规的牙周治疗，只做应急处理，操作应轻柔，减小创伤；怀孕 4 ～ 6 个月时可进行必要的牙周治疗，去除局部菌斑、牙石。治疗期间药物应用要慎重，以局部用药为主。

参考文献

[1] Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol, 1996, 67 (10 Suppl): 1103 –

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

1113.
[2] Offenbacher S, Jared H L, O'Reilly P G, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. Ann Periodontol, 1998, 3: 233-250.
[3] Offenbacher S, Lief S, Boggess K A, et al. Maternal periodontitis and prematurity, (Part I): obstetric outcome of prematurity and growth restriction. Ann Periodontol, 2001, 6: 164-174.
[4] Black M A, Jared H L, Lief S, et al. Bacterial vaginosis and periodontal diseases associated with pregnancy outcomes. J Dent Res, 2000, 79: 399.
[5] Radnai M, Gorzo I, Nagy E, et al. A possible association between preterm birth and early periodontitis. J Clin Periodontol, 2004, 31: 736-741.
[6] Carta G, Persia G, Falciglia K, et al. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. Clin Exp Obstet Gynceol, 2004, 31 (1): 47-49.
[7] Rajapakse P S, Nagarathne M, Chandrasekra K B, et al. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. J Dent Res, 2005, 84 (3): 274-277.
[8] Davenport E S, Williams C E, Sterne J A, et al. Maternal periodontal disease and preterm low birth weight: case control study. J Dent Res, 2002, 81: 313-318.
[9] Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, et al. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. J Periodontal Res, 2005, 40: 339.
[10] Lopez N J, Smith P C, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. J Periodontal, 2002, 73: 911-924.
[11] Mitchell-Lewis D, Engebretson S P, Chen J, et al. Periodontal infections and preterm birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. Eur J Oral Sci, 2001, 109: 34-39.
[12] Dasanayake A P, Boyd D, Madianos P N, et al. The association between porphyrom on as gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. J Periodontol, 2001, 72: 1491-1497.
[13] Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, et al. Periodontal infections and preterm low birth weight: a case-control study. J Clin Periodontol, 2005, 32: 174-181.
[14] Dixon N G, Ebright D, Defrancesco M A, et al . Orogenital contact: a cause of chorioamnionitis. Obstet Gynecol, 1994, 84: 654-655.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[15] Jeffcoat M K, Geurs N C, Reddy M S, et al. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. Ann Periodontol, 2001, 6: 183-188.

[16] Konopka T, Rutkowska M, Hirnle L, et al. The secretion of prostaglandin E_2 and interleukin Ⅰ-beta in women with periodontal diseases and preterm low birth weight. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol, 2003, 45 (1): 18-28.

[17] Madianos P N, Lief S, Murtha A P, et al. Maternal periodontitis and prematurity: Maternal infection and fetal exposure. Ann Periodontol, 2001, 6: 175-182.

[18] Dasanayake A P, Boyd D, Madianos P, et al. Periodontal pathogen specific maternal serum immtmoglobulin level may predict low birth weight. J Dent Res, 2001, 80: 188.

[19] Jeffcoat M K, Geurs N C, Reddy M S, et al. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. J Am Dent Assoc, 2001, 132: 875-880.

[20] Lopez N J, Smith P C, Cutierrez J. Periodontal therapy reduces the risk of p reterm low birth weight. J Dent Res, 2001, 80: 155.

[21] Jeffcoat M K, Hauth J C, Geurs N C, et al. Periodontal disease and preterm birth result of a pilot intervention study. J Periodontol, 2003, 74: 1214-1218.

[22] 金汉珍，黄德珉．实用新生儿学．2 版．北京：人民出版社，1997.

[23] Offenbacher S, Beck J D, Lieff S, et al. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. J Dent Educ, 1998, 62 (10): 852-858.

[24] Offenbacher S, Lieff S, Jared H, et al. Maternal periodontal health impairs fetal growth. J Dent Res, 2002, 81 (SI-A): A-320.

[25] Dasanayaka A P, Russell S, Bogd D, et al. Preterm low birth weight and periodontal disease among African Americans. Dent Clin North Am, 2003, 47 (1): 115-125.

[26] Collins J G, Windley H W, Amold R R, et al. Effects of Escherichia coli and porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. Infect Immun, 1994, 62 (24): 4356.

[27] Loesche W J. Association of the oral flora with important medical diseases. Curr Opin Periodontol, 1997, 4 (1): 21-28.

[28] Darveau R P, Cunningham M D, Bailey T, et al. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

neutrophil adhesion. Infect Immun, 1995, 63 (6): 1311.

[29] Agueda A, Echeverri A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2008, 13 (9): E609 – 615.

[30] Vettore M V, Leão A T, Leal Mdo C, et al. The relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: clinical and microbiological results. J Periodontal Res, 2008, 43 (6): 615 – 626.

[31] Heimonen A, Rintamäki H, Furuholm J, et al. Postpartum oral health parameters in women with preterm birth. Acta Odontol Scand, 2008, 66 (6): 334 – 341.

[32] Khader Y, Alshishani L, Obeidat B, et al. Maternal periodontal status and preterm low birth weight delivery: a case control study. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279 (2): 165 – 169.

[33] Cruz S S, Costa M D, Gomes-Filho I S, et al. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight. Community Dent Oral Epidemiol, 2009. [Epub ahead of print].

[34] Radnai M, Pál A, Novák T, et al. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. J Dent Res, 2009, 88 (3): 280 – 284.

[35] Radnai M, Pál A, Novák T, et al. The possible effect of basic periodontal treatment on the outcome of pregnancy. Fogorv Sz, 2008, 101 (5): 179 – 185.

[36] Silk H, Douglass A B, Douglass J M, et al. Oral health during pregnancy. Am Fam Physician, 2008, 77 (8): 1139 – 1144.

[37] Sha Y Q, Huang Z, Chen Z B, et al. Association between periodontitis and preterm low birth weight. Beijing Da Xue Xue Bao, 2009, 41 (1): 117 – 120.

PDG

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第三节
牙周病与冠心病的关系

冠心病是一种由冠状动脉器质性（动脉粥样硬化或动力性血管痉挛）狭窄或阻塞引起的心肌缺血缺氧（心绞痛）或心肌坏死（心肌梗塞）的心脏病，亦称缺血性心脏病。冠心病的发病往往与高血压、脑血管病的发病紧密相连。一般来说，冠心病的发病率随年龄的增长而增高，自 40 岁开始，每增加 10 岁，冠心病的患病率就增加 1 倍。男性 50 岁、女性 60 岁以后，冠状动脉硬化发展比较迅速。就全世界而言，近半个世纪以来，人类冠心病患病率和死亡率不断上升，在发达国家中这种上升趋势尤为突出，美国、北欧国家、澳大利亚、加拿大等国的冠心病已成为发病率和致死率最高的疾病之一，每年因冠心病死亡的人数超过肿瘤和外伤。过去冠心病通常被认为是发达国家人民所患的疾病，由于其发病率高，死亡率高，严重危害着人们的身体健康，从而被认为是发达国家人民的“第一大杀手”。然而，近年来，越来越多的统计数据表明，冠心病正成为一种全球性疾病，它不仅威胁着发达国家人民的健康，而且也影响到了发展中国家人民的健康，并制约着这些国家的经济发展。自 20 世纪 50 年代以来，随着我国人民生活水平的不断提高，饮食结构发生了很大的变化，经济的快速发展又使得人们的工作节奏加快，而同时，人们的自我保健意识的相对滞后，使得近年来我国冠心病的发病趋势呈现上升趋势。根据世界卫生组织年鉴（1994 年）对我国一些城市 1987 ～ 1992 年几种主要死因和死亡率的统计，以及卫生部 1995 年的卫生统计提要表明：我国每 100 位 40 岁以上的成年人中，就有 4 ～ 7 人患有冠心病，冠心病的死亡率占城市人口 10% 左右，已经成为我国人口死亡的首要原因。统计调查同时发现，我国人民患冠心病的几率不仅急剧上升，而且呈现明显的低年龄化趋势。1991 年全国高血压抽样调查的结果表明：我国 15 岁以上人口中的高血压患病率已达 11.88%，明显高于 1959 年的 5.11% 及 1979 年的 7.73%。据此测算，我国现有高血压患者约 9 000 万人，并以每年新发 300 万病人的速度增加；同时我国现有的因冠心病而导致的脑卒中患者约 600 万人，每年新发脑卒中 150 万人，在幸存者

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

中，75%不同程度地丧失劳动力，重度致残者占40%以上，仅此一项，每年缺勤及医疗费用的损失达100亿元以上。因此，针对冠心病的研究已成为医学研究中的重点，早期发现、早期诊断和早期治疗冠心病，将有助于减少其严重并发症的发生，维护人类自身的健康。

牙周病是由牙菌斑所致的人类最常见疾病之一，其中牙周炎的进程是由不连续的、反复发作的活动期和静止期交替出现的过程。在牙周炎的活动期，牙周组织可表现为急性炎症改变、病变活跃、牙周组织破坏量大、骨和结缔组织附着进一步丧失、牙周袋加深；而静止期牙周组织的炎症反应减轻，牙周组织破坏相对较少，病变稳定。在牙周炎病变的活动期和静止期交替出现的过程中，牙周组织的破坏并不是同时发生在口腔的所有牙位，有的牙位可经常处于活跃期，而有的牙位可不再活跃，这与冠状动脉粥样硬化的病理发生、发展过程非常相似。

一、牙周病与冠心病相关联的提出

大量的流行病学调查表明，一些危险因素如吸烟、高血脂、高水平的低密度脂蛋白、糖尿病、肥胖症和年龄与冠状动脉疾病的发生、发展密切相关，但是这些危险因素并不能完全解释冠心病的所有临床和流行病学特征，它们所致的冠心病仅占冠心病总发病率的50% ～75%，还有一部分冠心病病因不明，必然还有一些其他因素影响着冠心病的发生、发展。一些临床流行病学调查资料发现，冠心病患者的口腔卫生不良率和牙周病患病率均较高，牙周组织中存在的慢性炎症可能是冠心病的又一危险因素。

口腔专科临床医生很早就注意到牙周病患者和心血管疾病患者有着很多相同的个体表征，而近年来，越来越多的心血管专家也关注到了人类牙周疾病与心血管疾病间的关系，一些学者对于牙周病与冠心病的关系进行了深入的研究，Destefano（1993年）、Beck（1996年）、Garcia（2001年）等在研究了近些年来关于牙周病流行情况个体表征的研究报道基础上，发现这些研究中所确定的17种易患牙周病的个体因素中有9种同时也是已经明确了的心脏病危险因素，它们分别是：年龄、受教育程度、性别、经济收入、吸烟、饮酒、高血压病史、压力和社会孤独感，这些一致的危险因素提示了牙周病和心血管疾病可能有着相同的病因学途径，而感染与炎症是两者主要的共同机制。Beck等（2000年）的研究认为口腔感染和牙周炎是动脉硬化和急性心肌梗死的独立危险因素。Paquette（2002年）提出牙周病与冠心病存在密切联系的五条主要线索：①动脉粥样硬化的发病机制包含感染因素；②牙周感染可导致短暂的低水平菌血症；③牙周感染可增强全身炎症和免疫反应，对动脉粥样硬化等系统性疾病产生一定的影响；④牙周病原体及其代谢产物所产生的毒素对动脉粥样硬化等系统性疾病具有特殊的影响力；⑤动脉硬化斑块中可分离出牙周病原体。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

近年来，牙周病与冠心病的关系已越来越引起人们的重视，欧盟国家口腔专家告诫说，牙周炎患者比正常人患冠心病的概率高近 2 倍，而患中风的概率则高出 3 倍，尤其 50 岁以下的牙周炎患者中，心脏病和中风的发病率比没有牙周炎的患者更要高出 70%。因此，分析和研究牙周病和心血管疾病之间的关系，明确牙周病在心血管疾病的发生、发展中的作用机制，将对心血管疾病的预防及治疗产生积极的作用，从而对维护人类机体健康、提高生存质量产生重要的意义。

二、牙周病与冠心病相关的流行病学证据

早在 1963 年，Mackenzie 等在对糖尿病与牙槽骨吸收进行研究时，发现了动脉粥样硬化症状与牙周病患者牙槽骨吸收存在相关性，62% 的动脉粥样硬化患者（非糖尿病患者）的牙槽骨吸收明显多于健康对照者。Destefano 等（1993 年）对 1 147 名非冠心病患者进行牙周检查后，追踪调查其冠心病的发生情况，结果发现：冠心病的发生率与调查初始研究对象的牙周状况明显相关，牙周病患者发生冠心病的危险性较非牙周病患者增加 25%，其中 50 岁以下的男性牙周病患者发生冠心病的相对危险性是非牙周病患者的 1.72 倍；在包括年龄等其他危险因素在内的多变量分析中，牙槽骨吸收达 60% 的个体发生冠心病的危险性增加了 50%，牙周探诊深度大于 3 mm 者发生冠心病的危险性是牙周探诊深度小于3 mm 者的 3.6 倍。Beck 等（1996 年）在对美国近万名年龄介于 25 ～ 74 岁之间的人群进行的一项健康和营养调查研究结果显示：牙周病患者患心血管疾病的危险与没有牙周疾病的人相比要高出 25%，患者牙槽骨丢失量与冠心病、致死性心脏病及脑血管病的发病率显著相关，优势比（OR 值）分别为 1.5，1.9 和 2.8。Lopez 等（2002 年）的研究结果也显示：严重的牙周病和冠心病之间存在着显著的相关性，他们发现附着丧失水平对于冠心病的 OR 值为 3.17（95% 可信区间 = 1.31 ～ 7.65），而牙周袋深度对于冠心病的 OR 值为 8.64（95% 可信区间 = 1.22 ～ 61.20）。国内黄寒梅等（2003 年）通过对 282 例心内科住院者进行问卷调查后发现：冠心病患者的牙周状况明显差于非冠心病患者，牙周病的严重程度与冠心病的发生有显著的统计学关系（$P < 0.01$），牙周病患者发生冠心病的 OR 值为 3.06（95% 可信区间 = 2.00 ～ 4.67），而吸烟的 OR 值为 2.49（95% 可信区间 = 1.60 ～ 3.90），牙周状况对冠心病的影响甚至高于吸烟对冠心病的影响，研究结果与一些国外的研究报道相似。

（一）牙周病与冠心病关系的病例对照研究

1989 年 Mattila 等开始了牙周病与冠心病相关性的病例对照研究。病例组是 100 名急性心肌梗死的患者，对照组是随机从人群中抽取的 102 名健康者。100 名急性心肌梗死的患者进一步分为两组，一组是 50 岁左右的男性 40 名，一组是 60 岁左右的男性和 65 岁左右的女性患者共计 60 名，两组各自都有年龄、性别

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

等因素相匹配的对照。研究中检查的口腔状况是一种综合性指数，包括龋患情况、牙齿缺失数目、探诊深度以及冠周炎的发生情况等。结果显示病例组的口腔健康状况均差于对照组，在校正了年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白、甘油三酯、高血压、糖尿病、吸烟等因素后，Logistic 回归分析显示牙周病和冠心病之间仍然存在显著的联系。Pradeep 等（2009 年）在印度进行的一组病例对照研究结果显示牙周病与冠心病存在相关性，尽管还需要试验证明口腔感染和全身感染在冠心病发生过程中的作用。Nakajima 等（2009 年）在日本进行的回顾性研究中发现，在日本人群中牙周病是冠心病的一个危险因素。

张代杰等（2006 年）的研究表明：冠心病患者的牙周病患病率明显高于对照组，牙周病和冠心病是互为致病和加重病情的危险因素，牙周病、龋病、牙列缺失是缺血性心脏病的重要发病因素之一。而王劲等（2005 年）提出：冠心病组与对照组牙周指数有显著差异，冠心病患者如若合并有慢性牙周炎则其冠心病病情多不稳定，易出现急性冠脉综合征。

（二）牙周病与冠心病关系的队列研究

DeStefano 等（1993 年）对 2 万人随访 14 年，在校正了年龄、性别、血压、血脂、吸烟、饮酒、体重和家族史等因素之后，发现牙周炎患者因缺血性心脏病死亡或入院的发生率比无牙周炎者高 25%。Mattila 等（1995 年）在前期研究基础上，进行了一项为期 7 年的队列研究，用 Cox 回归的方法分析了综合口腔指数和冠心病之间的关系，他们发现当综合口腔指数增加 1 个单位（范围 0 ～ 10），患冠心病的危险度增加 1.2 倍。Joshipura 等（1996 年）在美国选出年龄在 40 ～ 75 岁之间的 44 119 名健康的男性医学专业人士（其中牙科医生占 58%）进行了连续 6 年的监测。在研究开始时对研究对象进行诊断，确诊是否患有冠心病、癌症或糖尿病，并记录自然牙数目和牙周状况。在随后的 6 年监测中，研究对象共出现了 757 例致死或不致死的心肌梗死和猝死病例，其中，有牙周病且尚存自然牙不足 10 颗的患者与有自然牙 25 颗或以上的患者相比，相对危险系数为 1.67，没有牙周病的研究对象则均未出现冠心病迹象。Jansson 等学者追踪了斯德哥尔摩 1970 年进行的对象为 1 393 名个体的口腔流行病学研究，到 1997 年时统计了这些调查对象的死亡率和死亡原因，经多因素分析发现在 45 岁以下的人当中，牙槽骨吸收平均大于 10% 的人与小于 10% 的人比较，前者患心血管疾病死亡的相对危险程度是后者的 2.7 倍，如果这些人同时还是吸烟者的话，其比率将达到 3.4。结果说明口腔健康状况是引起心血管疾病死亡的一个危险因素，特别是和吸烟等其他危险因素联合作用的时候。

三、牙周细菌与冠心病相关性的研究

牙周炎是革兰氏阴性菌长期作用下的慢性感染，这种口腔局部的慢性感染与

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

炎症是导致心血管系统疾病的重要原因，牙周病原菌及其抗原和内毒素、牙周组织局部感染产生的促炎细胞因子等均可进入血液循环，这一途径可能影响冠心病的发生和发展，并在牙周炎与冠心病的相关机制中起着核心作用。二者之间的生物学基础可能有以下几方面：

（1）活动期牙周炎患者存在高反应性的单核细胞表型，其对牙周炎致病菌产物脂多糖的反应处于高敏状态，细菌产物激活炎症细胞进入血管，产生一系列生物活性介质如细胞因子（前列腺素 E_2、血栓素 A_2、白介素 -1、肿瘤坏死因子 -α）等，这些细菌内毒素和细胞因子可引起：凝血机制的改变和血小板的变性，引发血小板的聚集和粘附，导致血管内凝血；破坏血管内皮细胞，促进脂质细胞形成和血管内膜胆固醇沉积，使血管发生粥样硬化；加速血管平滑肌增殖，导致管壁增厚，血管狭窄、促进动脉粥样硬化的形成。

（2）革兰氏阴性菌所产生的内毒素和一些细胞炎症因子可以引起机体血液中的 C 反应蛋白、纤维蛋白酶、白细胞、甘油三酯及低密度脂蛋白的水平增高，使脂代谢发生异常，引发高脂血症，加速了动脉粥样硬化的进程。

（3）脂类代谢的异常，同时也影响细胞膜结构、分子信号的传导和基因表达，使组织愈合能力下降，从而增加心血管疾病发生的危险。

（4）牙周细菌通过结合与胶原血小板激活区有同源序列的特异性表面蛋白来诱发血小板凝聚，增加血栓形成的风险。

（5）细菌内毒素同时也可直接刺激血管，导致小动脉痉挛，再加上微小血栓的作用，引起急性心肌梗死的发生。

以上这些综合因素最终可导致机体血压、心电图、心率和心肌收缩的异常及心肌缺血性损伤，增加心肌梗塞和中风的可能。目前认为：牙周致病菌的脂多糖 - 单核细胞 - 细胞因子（前列腺素 E_2、血栓素 A_2、白介素 -1、肿瘤坏死因子 -α）之间的相互作用是牙周炎与冠状动脉粥样硬化相互联系的生物学基础。

（一）牙龈卟啉单胞菌在冠状动脉粥样硬化中的作用

牙龈卟啉单胞菌（Porphyromonas gingivalis，Pg）是一种革兰氏阴性厌氧杆菌，可定植在牙龈上皮细胞和口腔粘膜上皮细胞中，是成人牙周炎的主要致病菌。已经证实：牙周炎患者在咀嚼、刷牙等过程中，产生的暂时性菌血症是牙龈卟啉单胞菌进入外周血液循环的直接通路。进入血液循环的牙龈卟啉单胞菌能侵入冠状动脉内皮细胞，在动脉粥样硬化斑上也发现了牙龈卟啉单胞菌的大量聚集。有关牙龈卟啉单胞菌与冠心病相关性的研究主要表现在以下几个方面。

1. 动脉粥样斑块中存在 Pg

牙周致病菌侵袭血管内皮细胞的前提是在血液循环和动脉粥样硬化斑块中存在牙周致病菌。Haraszthy 等（2000 年）收集了 50 例颈动脉内皮切除术标本，采用 PCR 方法扩增，发现 44% 的动脉粥样硬化斑块中，至少存在一种牙周致病菌，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

其中26%的标本检测出了牙龈卟啉单胞菌的特异性DNA，结果证实牙周致病菌已经从局部散播至循环系统，并在粥样斑块处驻留。Johansson等（2005年）用ELISA方法检测发现：牙周炎患者的血清和唾液中，牙龈卟啉单胞菌抗体反应性增加，说明机体已经对牙龈卟啉单胞菌产生了体液免疫反应。致病菌进入循环系统已经被认为和动脉粥样硬化和血栓形成是相关的，由于Pg的粘附、侵袭，加重了冠状动脉内皮细胞、平滑肌细胞的损害和过度增生，扰乱了血管壁生理功能。

2. Pg促进动脉粥样斑块形成的相关作用物质

Pg的菌毛具有强侵袭性，通过上调的细胞间粘附分子－1、血管细胞粘附分子－1、P选择素、内皮细胞选择素等因子侵袭血管内皮细胞和结缔组织，并诱导血小板聚集和粘附。具备侵袭性的Pg还可直接刺激内皮细胞高表达单核细胞趋化因子－1（MCP－1），促进单核细胞的聚集，加速动脉粥样硬化进程，这在Kang等（2002年）的实验中已被证实。

Pg的脂多糖在细菌死亡或菌体崩解时释放出来，细菌释放脂多糖入血后，对血管内皮细胞有直接的破坏作用，可促进动脉粥样硬化的形成；脂多糖还能诱导炎症细胞的产生，激活单核细胞，释放过敏毒素、前列腺素 E_2、IL－1、肿瘤坏死因子等细胞因子，这些因子能刺激血管平滑肌增生和加强血小板功能，并能引起纤维蛋白原和白细胞数量增加，诱导心血管疾病发生。

（二）血链球菌在冠状动脉粥样硬化中的作用

血链球菌（Streptococcus sanguis，Ss）是牙菌斑中最多见的细菌之一，尽管现在认为血链球菌不是牙周致病菌，但它可以通过发生慢性炎症或溃疡的牙周组织进入血液循环。

Chiu（1999年）用免疫染色法首次在人颈动脉粥样斑块中检测到了血链球菌，令人激动的是这些细菌常位于斑块的不稳定部位，即富含巨噬细胞的肩部，伴随有斑块溃疡形成和血栓形成，且邻近的血管壁细胞常富含凋亡小体。这提示感染物质可能影响粥样斑块的进展，预示斑块的破裂，触发急性冠脉综合征或缺血性中风。

口腔血链球菌（Ss）导致冠心病的可能机制目前认为是：通过其表面的胰蛋白酶敏感粘附素Ag Ⅰ和血小板集聚相关蛋白Ag Ⅱ促进血小板凝集和血栓形成而导致冠心病；血链球菌（Ss）频繁进入血液循环发生菌血症，产生大量氧自由基，使机体内的过氧化物歧化酶SOD活性降低，引发动脉粥样硬化、高血压及其他心血管疾病；血链球菌（Ss）还可触发数个机制来促使已出现损害的血管内皮细胞或动脉粥样硬化病变处形成血栓并加剧动脉粥样硬化的发生而导致冠心病。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（三）其他与牙周细菌相关的致病因子与冠心病相关性的研究

1. 热休克蛋白（Heat Shock Protein，HSP）

热休克蛋白是一种可以促成炎症和免疫反应的蛋白，许多研究结果显示：热休克蛋白的免疫反应参与了动脉粥样硬化和慢性牙周炎的发病机制。T 细胞克隆分析结果明确显示：在动脉粥样硬化患者的外周血中，人类和牙周病菌的热休克蛋白都对 T 细胞群有反应，表明人热休克蛋白与牙周细菌的热休克蛋白具有同源性。由于人热休克蛋白与牙周细菌的热休克蛋白具有同源性，因此有学者认为细菌的热休克蛋白可以引发人体自身免疫反应，其中人热休克蛋白 HSP60 是近来研究的热点。动脉粥样硬化患者的血清和牙周炎患者的血清可以交叉识别牙龈卟啉单胞菌 HSP60 和人热休克蛋白 HSP60，表明牙周致病菌的热休克蛋白在动脉粥样硬化的发生和发展中具有一定的作用。抗 Pg 的 HSP60 抗体识别宿主共同的抗原决定簇时，产生免疫交叉反应，破坏血管内皮，促进平滑肌细胞增殖，形成动脉粥样斑块。Mori 等（2000 年）在大鼠动脉粥样硬化模型上植入人 HSP60，结果发现植入人 HSP60 的实验组，动脉脂肪条纹显著增生，同时伴有牙周组织感染，研究证实，HSP60 可以促进动脉粥样硬化的形成。

此外，细菌的 HSP 能够诱导人类平滑肌细胞分泌 E－选择素、细胞内粘附分子－1、血管粘附分子－1 等，促进单核细胞和巨噬细胞粘附于血管壁；同时还促进 IL－6，TNF－α 等的分泌，加重血管内皮损伤程度。虽然 HSP 在心血管中作用的分子机制仍然需要进一步阐述，但免疫干预 HSP 提供了临床治疗心血管疾病和牙周病的新思路。

2. C 反应蛋白（C-Reaction Protein，CRP）

C 反应蛋白（CRP）是机体在炎症、感染和组织损伤后而产生的一种急性期反应蛋白，主要由肝细胞合成，CRP 是一种非常敏感的炎症和组织损伤标记物，是预测炎症状况最敏感的标记物之一，各种急性期感染、炎症性疾病（如牙周病）、坏死、外伤和恶性肿瘤都可造成其水平增高。1985 年，Reynold 等首次证明，CRP 存在于人类大动脉粥样硬化病变内，在血管损伤过程中起着直接作用。CRP 在冠心病中的重要作用主要表现在：CRP 可以沉积在血管内膜受损处，与受损的内膜细胞结合，诱导内皮细胞表达细胞粘附分子，激活补体，促使巨噬细胞（包括中性粒细胞）释放一氧化氮，导致动脉粥样硬化的形成；血清 CRP 还可调节巨噬细胞摄取低密度脂蛋白（LDL），然后转化为泡沫细胞。CRP 还可能是促凝剂，生物体外的研究表明：聚集的 CRP 通过与低密度和极低密度脂蛋白结合可激活补体，通过巨噬细胞刺激组织因子生成，从而启动凝血过程。最新的研究证明：CRP 位于动脉粥样硬化斑块内，具有调节单核细胞聚集的作用；同时刺激单核细胞释放炎症介质如 IL－10 、IL－6 和 TNF－α 等；还可作为促炎症介质与免疫球蛋白 Fc 段 γⅡ受体（FcγRⅡ）结合，激活吞噬细胞的作用。因

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

此，CRP 是与动脉粥样硬化发生、演变和进展密切相关的促炎因子。

近年来的一系列研究表明，CRP 的浓度与冠状动脉硬化的严重程度呈正相关，是所有炎症和血脂标记物中唯一的心血管危险和强预测因子，其含量最低限度的上升就可能准确预测未来心血管事件的发生。Ridke 等（1997 年）前瞻性研究发现：健康中年男性的 CRP 水平与心血管发病率明显相关，他们随访了近 2.8 万例测定基础 CRP 水平的妇女，平均随访 8 年，结果显示基础 CRP 水平可预测将来发生心血管疾病的危险，其预测能力高于 LDL。李素芳等（2001 年）的前瞻性研究认为：高水平的 CRP 在排除其他因素后是冠心病发生的独立危险因子。Aiuto 等（2004 年）的研究发现：血清中 CRP 的含量低于 1 mg/L 的，处于发生心血管疾病的低危险水平；CRP 的含量在 1 ～ 3 mg/L 之间的处于中等危险水平；而高于 3 mg/L 的则处于未来发生心血管疾病的高危险水平，研究结果也进一步证实了 CRP 的增高对未来冠状动脉事件预测的重要性。因此，美国心脏病协会及疾病控制和预防中心正在考虑是否要将 CRP 水平的测量作为心脏疾病诊断的一种常规检查，并在治疗过程中加以监控。

目前有研究显示：牙周炎患者血清中的 CRP 水平同样与牙周炎的严重程度呈正相关，对牙周病人进行刮治、根面平整等非手术性治疗可以降低 CRP 的水平；牙周组织感染这种最常见的慢性炎症过程可能直接参与心血管疾病的发病机制，并可能是通过包括 CRP 和促炎因子在内的炎症标志物等来介导的。因此，CRP 可以作为牙周炎和冠心病之间联系的桥梁，预示着牙周炎和冠心病之间存在着某种联系。美国牙周病学会主席 Gordon 建议：为了减少牙周病患者心脏病发作或者中风的可能性，牙科诊所或牙周病诊所应该对牙周患者常规检测 CRP 水平，这将有助于对心脏疾病的早期诊断。实际上国外已经于 1997 年把牙周病患者血浆中 CRP 的检测用于预测心肌梗死和中风的危险性。

3. 低密度脂蛋白（Low Density Lipoprotein，LDL）

巨噬细胞吞噬胆固醇和氧化的低密度脂蛋白（LDL）成为泡沫细胞是动脉粥样病变的主要特点。在牙龈卟啉单胞菌（Pg）刺激下，血管壁上的巨噬细胞产生一系列反应，先释放氧化介质，促进 LDL 氧化，然后巨噬细胞再吸收氧化的 LDL 转变成泡沫细胞。

4. Toll 样受体（Toll-like Receptors，TLRs）

大部分病原体通过 TLRs 激活抗原递呈细胞（主要是树突状细胞）上调其 MHC 分子表达，启动 CD4T 细胞向 Th1 型细胞分化，牙龈卟啉单胞菌（Pg）的脂多糖激发炎症通道过程也可能通过 TLRs 介导，即在脂多糖刺激下，单核细胞和巨噬细胞的 TLR 先被激活，然后释放炎症前因子，具体的机理过程目前尚不明确。牙周致病菌能够激活 TLR 的观点来自于体外细胞培养实验，牙周致病菌产生的选择性毒性蛋白可粘附于 TLR；Pg 菌毛诱导的炎症细胞因子可被 TLR2，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

TLR4 抗体抑制，却不受同型免疫球蛋白影响。在一些其他的研究中还发现 Pg 通过诱导基质金属蛋白酶刺激 LDL 氧化，泡沫细胞形成，动脉粥样斑块破裂，这一系列过程可能和 TLR 激活剂有关。

四、牙周病与冠状动脉粥样硬化性心脏病（Coronary Atherosclerotic Heart-disease，CAHD）**相关的可能机制**

冠心病发生的重要病理变化在于血管壁内皮细胞功能异常，而在血管壁内皮细胞水平发生的炎症过程是冠心病发生、发展的重要因素，单核白细胞与血管壁内皮细胞相互作用是动脉粥样硬化形成的重要特征。单核巨噬细胞粘附于完整的内皮，是在动脉粥样硬化形成的极早期。一旦吸附于内皮，必然会浸润进入内膜。白细胞粘附分子的介入可激活白细胞或内皮细胞的某些功能，有利于白细胞进入内皮层。单核巨噬细胞一旦在内膜吞噬残余物，它也可能吞噬聚集在同样部位的修饰的脂蛋白，清道夫受体和氧化脂蛋白受体可介导脂蛋白进入单核巨噬细胞，使其转变为泡沫细胞。在已形成的动脉粥样硬化斑块中包含许多巨噬细胞来源的泡沫细胞和 T 淋巴细胞，巨噬细胞主要集中于病变中央富含脂质的核心区，T 淋巴细胞主要在动脉粥样硬化病变肩区（即病变与正常部位相邻的区域）或进展缘，在此与正常或尚未累及的动脉内膜相连。

（一）*炎症和免疫机制*

牙周病导致冠状动脉粥样硬化性心脏病（CAHD）的炎症和免疫机制在于：牙周局部的持续感染可导致机体短暂、低水平的细菌血症和内毒素血症，并诱发机体的炎症反应和免疫反应。牙周细菌中的脂多糖可激活单核/巨噬细胞释放多种细胞因子，进一步加剧牙周组织的破坏并导致血栓形成。细胞因子在冠状动脉粥样硬化中起着重要作用。细胞因子是一种低分子量蛋白质，是炎症和免疫过程的起始因子和效应器。它们调控反应的幅度范围和持续时间短暂而有效。动脉粥样斑块中的细胞因子具有调节单核细胞聚集、促进内皮粘附分子活性、促进巨噬细胞吸收氧化低密度脂蛋白（LDL）、促进平滑肌细胞增殖、调节凝血机制等多种功能。正是在炎症物质诱导下，血管内膜上的泡沫细胞释放胆固醇和脂肪，并不断沉积形成动脉粥样硬化。

牙周致病菌导致的局部慢性感染可使得全身系统的 IL－1、TNF－α 等细胞因子表达到一个比较高的水平，这主要是通过牙龈卟啉单胞菌（Pg）刺激 T 细胞而产生。IL－1、TNF－α 能够活化单核或巨噬细胞、T 淋巴细胞，加速斑块内炎症，促进基质金属蛋白酶和纤维蛋白原激活物的释放，加速细胞外基质的降解，诱发牙周软组织和骨组织损伤，以及冠状动脉不稳定斑块的发生。其中 IL－1 是调节炎症反应的关键因子，它不仅是牙周病的“破骨激活因子”，而且是动脉粥样硬化病变的“诱导因子”。IL－1 能够诱导血管内皮细胞活化，上调细胞粘

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

附分子和趋化性细胞因子的表达，同时刺激血管内皮细胞分泌舒血管物质（NO、PGE_2 等），促进中性粒细胞外渗，导致血管内壁损伤；而且 IL－1 还作用于多种免疫活性细胞并扩大其功能，在血管免疫反应性损伤过程中起重要作用。TNF－α 是另一类作用广泛的促炎症细胞因子，能够增强白细胞的趋化性，促进白细胞、内皮细胞的活化，介导 MHC 抗原的表达。有研究表明：在慢性牙周炎的病变过程中，TNF－α 不仅能够引起牙周组织破坏和牙槽骨吸收，而且还参与了 CAHD 的形成和发展的病理过程，在轻度冠状动脉粥样病变患者中，TNF－α 阳性率为 45%；而典型的冠状动脉粥样斑块中，TNF－α 阳性率为 88%。另外炎症细胞因子可以提高一氧化氮激酶的表达，激发心脏内的过氧化物和一氧化氮的活性，从而增加过氧硝酸的生成，抑制心肌收缩功能，最终导致心肌收缩能力的衰竭，进一步诱导更多的炎症细胞聚集和泡沫细胞形成，加重血管内皮细胞功能性紊乱。

（二）血栓机制

体外实验已证明牙周致病菌——牙龈卟啉单胞菌和血链球菌的表面能够表达血小板聚集相关蛋白，这是一种胶原样细胞表面抗原，含有能促进胶原与血小板作用的结构位点，能够促进血小板在富含血小板的血浆（platelet-rich plasma，PRP）中聚集，从而启动血小板粘附，血栓形成，并促进血管内皮胆固醇的沉积和血管壁增厚，导致 CAHD 的形成。

1998 年 Herzberg 的实验发现：用血小板聚集相关蛋白阳性的血链球菌（Ss）对兔子进行静脉注射后，可监测到与心肌梗死一致的兔心电图、血压、心率，并且随注射链球菌剂量加大，部分兔出现心肌收缩力的改变；3 天后尸检发现兔子在损伤的心瓣膜上有血小板和纤维蛋白聚集，提示血小板聚集相关蛋白阳性的血链球菌能够引起血管栓塞，进而导致一过性心肌缺血发生。

Naito 等（2006 年）的研究证实：Pg 表面的血小板凝集相关蛋白，其功能酷似血小板与 1 型和 2 型胶原相互作用的区域，能刺激机体产生循环抗体和凝结素，诱导血小板凝集形成血栓，从而引发心血管疾病。Pg 还能大量释放一种蛋白水解酶，这种物质进入血液后，能激活 x 因子、凝血酶原和 C 蛋白，促进凝血酶的释放，导致血小板凝集和血栓形成。此外，Pg 诱导巨噬细胞产生的基质金属蛋白酶，可以减弱斑块的纤维化，破坏动脉粥样斑块的稳定性，导致斑块的降解和破溃，形成血栓，诱发心肌缺血和梗死。

（三）血脂机制

近期的研究提示：牙周炎与动脉粥样硬化相关的机制可能涉及血浆脂蛋白，牙周致病菌产生的脂多糖（LPS）引起机体炎症介质的释放，从而使血浆脂蛋白构成发生改变，胆固醇代谢失衡。血浆中低密度脂蛋白（LDL）是沉积在动脉壁粥样硬化斑块的主要脂质成分，血管壁内和动脉粥样硬化损伤处的所有主要细胞

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

都能氧化 LDL，产生氧化型 LDL（ox－LDL），轻度氧化的 LDL 或微小修饰的 LDL（ox－LDL）在引起单核细胞聚集方面具有启动因子的作用，巨噬细胞吞噬了大量的 ox－LDL 后就衍变成泡沫细胞，巨噬细胞或泡沫细胞内的脂质饱和后，无论破裂与否，都可释放大量的活性物质，加速病变的进展。泡沫细胞逐渐增多并融合，形成脂质条纹，继而发展为成熟的粥样斑块。Cutler 等（1999 年）的动物实验提示牙周致病菌——牙龈卟啉单胞菌（Pg）产生的脂多糖可激活多形核白细胞，释放细胞因子 IL－1β，从而升高血清中甘油三酯的含量，导致高脂血症和髓样细胞功能亢进，诱发动脉粥样硬化病变，其研究结果认为：牙周炎、血清 Pg 脂多糖、高脂血症之间存在密切相关性。

为了进一步证实这种相关性，Rufail 等（2005 年）比较了 12 例广泛侵袭性牙周炎患者与无牙周炎健康对照受试者的血清脂蛋白水平，结果发现：有牙周炎的患者血浆中甘油三酯水平显著增高，极低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白水平也升高。在分析小密度 LDL 颗粒时，他们观察到有牙周炎的患者平均 LDL 颗粒较小，血浆小密度 LDL 水平较高，循环 LDL 颗粒总数目较多。与较大的 LDL 比较，小密度 LDL 对 apo－B/E 受体有较低的亲和力，对血管壁蛋白聚糖有较高的亲和力，抗氧化剂含量较低，这些特性都具有致动脉粥样硬化作用。Matila 等（2005 年）的研究也观察到牙周炎患者在进行牙周治疗之前，低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的浓度高，高密度脂蛋白胆固醇的浓度低。

Giacona 等（2004 年）的实验发现：牙周致病菌 Pg 与内皮细胞和巨噬细胞的相互作用与 LDL 的修饰有关，牙周致病菌 Pg 能够激活单核吞噬细胞，积聚富胆固醇脂类，形成脂质泡沫细胞，并可转化成大泡沫细胞；通过水解载脂蛋白 aPo－B100 引起 LDL 聚集，升高 LDL 的水平，导致动脉粥样硬化形成。Spahr 等的研究提示牙周病原体或它们的产物，例如脂多糖，可能激活单核吞噬细胞，积聚富胆固醇脂类，并可转化成大泡沫细胞。Spahr 等（2006 年）的研究也发现：牙周致病菌可导致血管内皮细胞功能和结构异常，血胆固醇沉积于血管内膜下，并激活巨噬细胞等炎性细胞吞噬胆固醇，形成泡沫细胞；同时还可激活血小板释放各种促凝血及促生长因子，促使纤维组织增生及平滑肌细胞增生和迁移，形成附着于血管壁局部的粥样硬化斑块。

五、牙周炎－动脉粥样硬化综合征（Periodontitis Atherosclerosis Syndrome，PAS）

牙周炎、冠心病是人群中最常见的疾病之一，发病率都很高。牙周炎早期就表现出容易被人们察觉得到的症状，包括口腔异味、牙龈出血、肿胀、疼痛等，但是冠心病的动脉斑块形成早期往往没有任何症状，难以及时发现，因此，学者们希望通过牙周炎表现出的症状和体征来推测早期动脉粥样硬化的发生，辅助冠

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

心病的早期诊断、早期治疗，提高治愈率，降低死亡率。Hung 等（2004 年）对 41 407 名男性（为期 12 年）和 58 974 名女性（为期 6 年）进行了缺失牙、牙周炎和颈动脉内壁增厚之间的相关性研究，得出以缺失牙的数目可以推断牙周病史，可以作为处于亚临床症状的动脉粥样斑块的特异性标记的结论，这提供了一个潜在的评估冠心病发生的方法，加强了牙周炎和冠心病之间的相互联系，也间接表明牙周致病菌在动脉粥样斑块早期形成过程中发挥的作用。因此，有学者提出了“牙周炎－动脉粥样硬化综合征（PAS）”的概念，它来源于牙周炎可能是冠状动脉粥样硬化的危险因素或者危险指标的假设，并描述了两种疾病的一系列临床症状和体征。如果 PAS 的概念成立，牙周炎和冠心病之间存在因果关系，那牙周炎的治疗就有可能抑制冠状动脉粥样硬化的形成，从而降低冠心病的发病率和死亡率。

然而，到目前为止，该术语仍是不完善的，还需要经过大量的科学研究和临床总结以做出完善缜密的定义，包括准确的诊断方法和综合的治疗方法。虽然这两种疾病具有一些共同的危险因素，但是这些危险因素还只是从流行病学的角度来分析；虽然炎症反应的活跃程度和牙周炎的致病机理密切相关，同样在动脉粥样硬化中发挥了关键作用，为了更深入地研究牙周炎和冠心病两者之间的联系程度和因果关系，仍然需要从细胞培养、动物实验、分子生物水平的干预性实验等多种途径同时进行，从多个角度深入地研究证明这两种疾病间的关系。正是因为这两种疾病的病因机制复杂，危险因素过多，所以在研究两者之间相关性的时候需要注意到各种危险因素之间的累积效应和混杂因素对研究因素造成的实验偏差。要完全阐释牙周炎和冠心病之间的相关性，是一个艰巨而漫长的过程，进一步完善的研究思路和技术方法将有助于我们继续深入地研究。

六、冠心病患者牙周炎的临床防治措施

冠心病患者牙周炎的临床防治同样强调早发现、早诊断、早治疗。由于牙周疾病与冠心病存在着千丝万缕的联系，大多数的牙周疾病是由口腔不洁和感染所引起，其中绝大多数是完全可以预防的，因此临床工作中有必要将牙周疾病的预防与控制提高到更新的高度来重新认识。对于患有冠心病的患者应及时了解患者的口腔牙周状况及治疗情况，要从预防着手，注意口腔卫生，做好口腔保健，提倡早晚刷牙、饭后漱口，预防牙周疾病的发生，一旦发现牙周疾病应及时治疗。针对冠心病患者的牙周治疗应注意以下几个方面：

（1）建议冠心病患者要注意改善口腔卫生，最好每 6 个月进行一次牙周洁治。这样可明显减少口腔中的致病菌，防止细菌和毒素侵入血液，减少血液方面的异常，达到预防急性心肌梗塞的发生。

（2）先天性心脏病患者、风湿性心脏病或做过心脏瓣膜手术的患者易发生

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

感染性心内膜炎，牙周治疗要采取预防措施，治疗前预防性使用抗生素，治疗时用0.12%洗必太漱口，碘酊严格消毒术区及牙龈，这些措施可使暂时性菌血症发生率降低30%～50%。治疗后应加强口腔卫生指导，以尽量减少牙周致病菌进入血液循环导致菌血症的机会。

（3）对不稳定型心绞痛、未经控制的高血压、近期内血压变化波动较大、心力衰竭、6个月内发生过心肌梗塞、脑血管意外和曾接受心脏手术的患者，非急诊状况不要进行牙周治疗。

（4）如果上述患者出现牙周脓肿等急性状况，由于牙周脓肿的局部存在大量的 G^- 杆菌和链球菌，这些细菌可以产生内毒素并可侵入血液，当血液中的细菌和内毒素达到一定水平时，便会引起小的血栓和动脉痉挛，诱发急性心肌梗塞，因此需要进行必要的牙周治疗。但治疗中应调整治疗计划，采取柔和的局部处理方式，避免创伤性较大的治疗。

（5）当上述患者病情得到控制或稳定后，可以接受选择性牙周治疗，但要采取预防措施：应有内科医生参与牙周治疗的讨论和术中监护，以免发生意外；术前可给予速效巴比妥和氧气使患者镇静；心绞痛患者术前5 min舌下含化硝酸甘油，有助于预防并发症的发生；术中麻醉止痛应完全，以免产生内源性肾上腺素。

参考文献

[1] Beck K, Garcia J, Heiss G, et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol, 1996, 67: 1123－1137.

[2] Paquette D W. The periodontal infection-systemic disease link: review of the truth or myth. J Int Acad Periodontol, 2002, 4 (3): 101－109.

[3] Mackenzie R S, Millard H D. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. Jam Dent Assoc, 1963, 66: 192.

[4] 张卫东，陈晖. 牙周病与冠心病的相关性研究. 国外医学口腔医学分册. 2002, 29 (4): 241－242.

[5] 黄寒梅，王勤涛，闺永平. 牙周病和冠心病相互关系的临床问卷研究. 牙体牙髓牙周病学杂志，2003, 13 (4): 218－221.

[6] Mattila K, Nieminen M, Valtonen V, et al. Association between dental health and a cute myocardial infarction. Br Med J, 1989, 298: 779－782.

[7] Mattila K, Nieminen M, et al. Dental infections and coronary atherosclerosis. A therosclerosis, 1993, 103: 205－211.

[8] Lopez R, Oyarzun M, Naranjo C, et al. Coronary heart disease and periodontitis:

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

a case control study in Chilean adults. J Clin Periodontal, 2002 , 29 (5): 468 -473.

[9] DeStefano F, Anda R F, Kahn H S, et al. Dental disease and risk of coronary heart diseases and mortality. Br Med J , 1993, 306: 688 -691.

[10] Joshipura K J, Rimm E B, Douglass C W, et al. Poor oral health and coronary heart disease. J Dent Res, 1996, 75: 1631 -1636.

[11] Mattila K J, Valtonen V V, Nieminen M , et al. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. Clin Infect Dis, 1995, 20: 588 -592.

[12] Jansson L , Lavstedt S , Frithiof L, et al. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. J Clin Periodontol, 2001, 28 (8): 762 -768.

[13] Beck J D, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. Periodotol 2000, 2000, 23: 110 -120.

[14] Williams R C, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. Periodotol 2000, 2000, 23: 9 -12.

[15] 庞若愚，陈开云．近30年牙周疾病认识模式的转变．国外医学口腔医学分册，2001，28：3 -5.

[16] Okuda K , Ebihara Y. Relationship between chronic oral infectious diseases and systemic disease. Bull Tokyo Dent Coll, 1998, 39: 165 -174.

[17] Seymour R A, Steele J G. Is there a link between periodontal disease and coornary heart disease? Br Dent J, 1998, 184: 33 -38.

[18] Progulske F, Kozarov, Dom, et al. Porphyromonas gingivalis virulence factors and invasion of cells of the cardiovascular system. J Periodontal Res, 1999, 34 (7): 393 -399.

[19] Chun Y H, Chun K R, Olguin D A, et al. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. J Periodontal Res, 2005, 40: 87 -89.

[20] Haraszthy V I, Zambon J J, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol, 2000, 71 (10): 1554 -1560.

[21] Johansson A, Buhlin K, Koski R, et al. The immunoreactivity of systemic antibodies to actinobacillus actinomycetemcomitans and porphyromonas gingivalis in adult periodontitis. Eur J Oral Sci, 2005, 113 (3): 197 -202.

[22] Hirose K, Isogai E, Ueda I. Porphyromonas gingivalis fimbriae induce adhesion

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

of monocytic cell line U937 to endothelial cells. Microbiol Immunol, 2000, 44 (1): 17 -22.

[23] Li L, Messas E, Batista E L, et al. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation, 2002, 105: 861 -867.

[24] Kang I C, Kuramitsu H K. Induction of monocyte chemoattractant protein -1 by porphyromonas gingivalis in human endothelial cells. FEMS Immunol Med Microbiol, 2002 , 34 (4): 311 -317.

[25] De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. Ann Periodontol, 2001, 6 (1): 30 -40.

[26] Herzberg M C, MacFarlane G D, Liu P, et al. The plateleted as an inflammatory cell in periodontal disease: interactions with porphyromonas gingivalis, molecular pathogenesis of periodontal disease. American Society for Microbiology, 1994: 247 -255.

[27] Herzberg M C, Meyer M W. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. J Periodontol, 1996, 67: 1138 -1142.

[28] Fitzpatrick R E, Campbell P D, Sivagurunathan S, et al. The gingipains from porphyromonas gingivalis do not directly induce osteoclast differentiation in primary mouse bone marrow cultures. J Periodontal Res, 2009, 44 (4): 565 -567.

[29] Chung S W , Kang H S, Park H R. et al. Immune responses to heat shock protein in porphyromonas gingivalis infected periodontitis and atherosclerosis patients. J Periodontal Res, 2003, 38 (4) : 388.

[30] Xu Q , Willeit J, Marosi M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. Lancet, 1993, 341: 255 -259.

[31] Lopatin D E, Shelbunre C E, Van Poperin N, et al . Humoral immunity to stress proteins and periodontal disease. J Periodontol, 1999, 70: 1185 -1193.

[32] Mori Y, Kitamura H, Song Q H, et al. A new murine model for atherosclerosis with inflammation in the periodontal tissue induced by immunization with heat shock protein 60. Hypertens Res, 2000, 23: 475 -481.

[33] Li J J , Fang C H . C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. Med Hypotheses, 2004, 62: 499 -506.

[34] Blake G J, Ridker P M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Cric Res, 2001, 89: 763 -771.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[35] Sakkinen P, Abbot R D, Curb J D, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. J Clin Epidemiol, 2002, 5 (5): 445 -451.

[36] Zwaka T P, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation, 2001, 103: 1194 -1197.

[37] Pascrei V, Chang J, Willerson J T, et al. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-I induction in human endothelial cell by anti-atherosclerosis drugs. Circulation, 2001, 103: 2531 -2534.

[38] Rifai N, Ridker P M . High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. Clin Chem, 2001, 47 (2): 403 -411.

[39] 李素芳，肖爱，萍郭红．C 反应蛋白对冠心病患者的影响．临床医学，2001，21 (9): 34 -35.

[40] D'Aiuto F , Ready D, Toneti M S. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. J Periodontal Res, 2004, 39 (2): 236 -241.

[41] Ridker P M, Cushman M, Stampfer M J, et al. Inflammation, aspirin, and risks of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med, 1997, 336: 973 -979.

[42] Ridker P M, Hennekens C H, Buring J E, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J , 2000, 342: 836 -843.

[43] Li J J, Fang C H, Chen M Z, et al. Rapid effects on lipid profile and C-reactive protein by simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Clin Cardiol, 2003, 26: 472 -476.

[44] Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J, 1999, 138: 5534 -5536.

[45] 张宇辉，覃秀川．冠心病动脉粥样硬化的免疫机制．国外医学免疫学分册，2000，23 (1): 53 -56.

[46] Claudia S, Josef F. Role of infectious and immune factors in coronary and cerebrovascular arteriosclerosis. Clinical and Diagnostic Immunology, 2002, 9 (2): 207.

[47] Mazzone A S, De Servil, Mazzuechelli I, et al. Increased concentrations of inflammatory T. heart, mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. Heart, 2001, 85: 571 -575.

[48] Furtakul N, Bbuthep P, Patumarys, et al. Enhanced tumor necrosis factor in the serum and renal hypoperfusion in nephrosis associated with focal segmental

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

glomerlo-sclerosis. Ren Fail, 2000, 22 (2): 213.

[49] Honda T, Oda T, Yoshie H, et al. Effects of porphyromonas gingivalis antigens and proinflammatory cytokines on human coronary artery endothelial cells. Oral Microbiol Immunol, 2005, 20 (2): 82 – 88.

[50] Funk J L, Feingold K R, Moser A H, et al. Lipopolysaccharide stimulation of RAW 264.7 macrophages induces lipid accumulation and foam cell formation. Atherosclerosis, 1993, 98 (1) : 67 – 82.

[51] Rollins B J. GE/MCP – 1, an early-response gene encodes a monocyte-specific-cytokine. Cancer Cell, 1991, 3 (12): 517 – 524.

[52] Fod P J, Gemmell E, Chan A, et al. Inflammation heart shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. Oral Microbiol immunol, 2006, 21 (4): 206 – 211.

[53] Wojtowicz-Praga S. Clinical potential of matrix metalloprotease inhibitors. Drugs R D, 1999, 1 (2): 117 – 129.

[54] Nichols T C, Fischer T H, Deliargyris E N, et al. Role of nuclear factor-kappa B (NF – kappa B) in inflammation, periodotitis and atherogenesis. Ann Periodontol, 2001, 6 (1): 20 – 29.

[55] Leivadaros E, van der Velden U, Bizzarro S, et al. A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. J Periodontol, 2005, 76 (1): 121 – 128.

[56] Buhlin K, Gustafsson A, Pockley A G, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. Eur Heart J, 2003, 24 (23): 2099 – 2107.

[57] Craig R G, Yip J K, So M K, et al . Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. J Periodontol, 2003, 74 (7): 1007 – 1016.

[58] Goldie M P. C-reactive protein, cardiovascular disease, and periodontal disease. Int J Dent Hyg, 2004, 2 (3): 139 – 141.

[59] Ford P J, Gemmell E, Hamlet S M, et al. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. Oral Microbiol Immunol, 2005, 20 (5): 296 – 302.

[60] Choi J I, Chung S W, Kang H S, et al. Epitope mapping of porphyromonas gingivalis heat shock protein and human heat shock protein in human atherosclerosis. J Dent Res, 2004, 83 (12): 936 – 940.

[61] Mori Y, Kitamura H, Song Q H, et al. A new murine model for atherosclerosis

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

with inflammation in the periodontal tissue induced by immunization with heat shock protein 60. Hyperens Res, 2000, 23 (5): 475 –481.
[62] Chung S W, Kang H S, Park H R, et al. Immune responses to heat shock protein in porphyromonas gingivalis infected periodontitis and atherosclerosis patients. J Periodontal Res, 2003, 38 (4): 388 –393.
[63] Ford P, Gemmell E, Walker P, et al. Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis. Clin Diagn Lab Immunol, 2005, 12 (2): 259 –267.
[64] Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, et al. T-cell clonality to porphyromonas gingivalis and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. Oral Microbiol Immunol, 2004, 19 (3): 160 –167.
[65] Chun Y H, Chun K R, Olguin D, et al. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. J Periodontal Res, 2005, 40 (1): 87 –95.
[66] Mattila K J. Dental infections as a risk factor for actue myocardial infarction. Eur Heart J, 1993, 14 (Suppl): 51 –53.
[67] Herzberg M C, Meyer M W. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. J Periodontol, 1996, 67 (10 Suppl): 1138 –1142.
[68] Herzberg M C, Myer M W. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. Ann Periodontol, 1998 , 3 (1): 151 –160.
[69] Naito M, Sakai E, Shi Y, et al. Porphyromonas gingivalis-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase. Mol Microbiol, 2006, 59 (1): 152 –167.
[70] Rufail M L, Schenkein H A, Barbeur S E, et al. Altered lipoprotein subclass distribution PAF-AH activity in subjects with generalized aggressive periodontitis. J Lipid Res, 2005, 46 (12): 2752 –2760.
[71] Cutler C W, Shinedling E A, Nunn M, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia : cause or effect? J Periodontol, 1999 , 70 (12): 1429 –1434.
[72] Lakio L, Lehto M, Tuomainen A M, et al. Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen actinobacillus actinomycetemcomitans. J Endotoxin, 2006, 12 (1): 57 –64.
[73] Matila K J, Pussinen P J, Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. J Periodontol, 2005, 76 (11 Suppl): 2085 –2088.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[74] Kuramitsu H K, Miyakawa H, Qi M, et al. Cellular responses to oral pathogens. Ann Periodontol, 2002, 7 (1): 90 – 94.

[75] Giacona M B, Papapanou P N, Lamster I B, et al. Porphyromonas gingivalis induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. FEMS Microbiol Lett, 2004, 241 (1): 95 – 101.

[76] Miyakawa H, Holuna K, Qi M, et al. Interaction of porphyrornonas gingival is with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. J Periodontal Res, 2004, 39 (1): 1 – 9.

[77] Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the coronary events and peirodontal disease (CORODONT) study. Arch Intem Med, 2006, 16 (65): 554 – 559.

[78] 张代杰，刘洁，赵先芝. 冠心病和牙周病相互关系的临床观察. 牙体牙髓牙周病学杂志，2006，16 (1): 38 – 40.

[79] 王劲，刘长兰，张善春，等. 慢性牙周炎对冠心病的影像. 中国慢性病预防与控制，2005，13 (1): 27 – 28.

[80] Pradeep A R, Hadge P, Arjun Raju P, et al. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. J Periodontal Res, 2009 Sep 23. [Epub ahead of print].

[81] Nakajima T, Yamazaki K. Periodontal disease and risk of atherosclerotic coronary heart disease. Odontology, 2009 , 97 (2): 84 – 91.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第四节
牙周病与肺部疾病的关系

肺部疾病是由多种原因造成的威胁人类健康的重要疾病。口腔位于呼吸道的上游，因此口腔感染容易导致各种上呼吸道和肺部感染，如支气管炎、咽喉炎、扁桃体炎和肺炎。流行病学研究显示：长期住院的老年体弱病人，以及口腔卫生较差、牙周状况不理想的老年人的牙菌斑中，均可检出典型的呼吸道致病菌，这些老年人的吸入性肺炎的发病率较高，并且与他们的口腔卫生状况存在较强的相关性；在控制了年龄、性别、种族、吸烟等因素的情况下，口腔卫生状况差的人群患慢性呼吸道疾病的几率比口腔卫生状况良好的人群高4.5倍，良好的口腔卫生护理可以有效地降低呼吸道感染的发病率。这些研究结果均提示：口腔感染（特别是牙周病）不仅与肺部感染有一些共同的与炎症反应相关的宿主易感因素，而且是肺部感染的一个重要危险因素。

一、口腔感染与肺部感染的相关性研究

目前一些国外学者研究认为，肺部感染的获得和加重与口腔内病原菌的定植相关：Fourrier 指出牙菌斑、唾液和气管样本的细菌具有高度的一致性，在他们监护的病人中有40%的牙菌斑中定植有需氧的呼吸道致病菌；DeRiso 将0.12%的氯已定葡萄糖酸盐作为漱口液，对353名心血管术后的病人进行研究，发现院内感染的发病率减少了65%，而呼吸道感染减少了69%；日本学者 Yoshida 让护士每天对老年人进行口腔卫生护理，并每周接受一次牙科医生的专业检查，发现可明显减少老年人肺炎的发病率；Shay 认为牙齿和牙周的感染对全身很多器官都具有影响，但是吸入口咽部（包括牙周区域）的病原体是长期需要家庭护理的老年人患肺炎的明确病因，口腔卫生与发展性吸入性肺炎有较强的相关性；Millns 对一所大学的教学医院的病人进行调查发现，中风的老年病人口腔中革兰氏阴性（G^-）杆菌的携带率和不安全性吞咽与病人高死亡率呈正相关；Imsand 对住院的老年人的支气管肺泡灌洗液进行需氧和无氧培养，并观察他们的口腔健康状况（如口腔卫生、龋病、牙周病），结果表明牙菌斑和牙周病会增加易感人

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

群的肺炎发生率。国内的一些研究也同样证实了口腔感染是肺部感染的一个重要危险因素：张海魁等让病人于全麻插管手术前后使用0.02%呋喃西林液及0.02%洗必泰液交替漱口，并在手术时用0.05%柳硫汞消毒液对口咽部进行喷雾消毒，实验组病人插管术后院内获得性肺感染的发病率为7.1%，而对照组的发病率则达到17%；徐菁玲等对实验动物模型研究得出重度牙周病组大鼠可合并更严重的肺感染。

二、牙周病与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）与牙周病有着潜在的联系，虽然目前尚无充分证据证明牙周病可直接导致慢性阻塞性肺病，但一系列研究证实COPD的患病与牙槽骨吸收程度存在流行病学相关性。

Scannapieco对第一次全美国民健康与营养状况调查（NHANES Ⅰ）和第三次全美国民健康与营养状况调查（NHANES Ⅲ）的资料进行分析，发现随着牙周附着丧失的增加，肺功能表现出减低的趋势，首先提出了口腔感染尤其是牙周感染可能是细菌性肺炎及COPD的危险因素。

Hayes的一项25年的纵向研究发现，牙槽骨丧失最严重的20%的个体（最坏的1/5人群）患COPD的危险性要比其他人高1.8倍，并且随着牙周附着丧失的增加，肺功能表现出减低的趋势。该研究结果表明牙槽骨吸收状态是COPD的一个独立的危险因素，牙槽骨丧失的增加与COPD的危险性增加有关。

徐菁玲（2004年）对全身及口腔的保健意识相对较高的天津市享有医疗保险的行政干部及高级知识分子人群展开牙周病与COPD之间的横断面流行调查研究，发现COPD组患者牙周重度附着丧失率均普遍高于非COPD组，也证实了牙周附着丧失量与COPD患病的流行病学相关性。

三、牙周病与肺部疾病相关的可能机制

牙周病作为口腔的主要感染，可以在三个方面影响宿主对肺部疾病的易感性：①牙周袋及袋内龈下菌斑可作为细菌的贮库；②牙周组织可作为炎症介质的贮库；③有共同的危险因子（如吸烟、营养状况等）。

（一）牙周细菌的贮库导致的吸入性感染

肺部的感染按感染途径可分为吸入性感染与血源性感染两类，临床以吸入性肺炎最多见。对于老年病人的肺部感染，尤其是重症卧床病人的肺部感染而言，牙周袋作为细菌的贮库是影响最大且危害最严重的原因之一。

口腔是消化道的开口，直接与外界相通，正常情况下有500余种微生物存在，维持着口腔内菌群的生态平衡，一般极少有致病的革兰氏阴性（G^-）杆菌

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

存在。然而，长期卧床的老年人由于口腔卫生不佳、牙周状况差，常常伴发牙周炎，导致局部牙周袋的形成。牙周袋是一个非常复杂的生物环境，其独特的解剖结构和理化特性可以形成从有氧到无氧等各种状况的氧张力环境和许多特殊的微环境，并且具有适合微生物生长的温度、湿度、pH 值、氧化还原电势和营养物质等，使外来的呼吸道致病菌（包括致病性的 G^- 杆菌和致病性的厌氧菌）较容易定植下来，进一步被吸入与口腔相通的呼吸道，导致肺部感染。目前认为致病性的 G^- 杆菌是院内获得性肺部感染的最常见致病菌，正常健康人口咽部的致病性 G^- 杆菌仅占 2%，而门诊患者中占 20%，住院患者则增加到 30% ～ 40%，危重患者可高达 75%。有研究表明：老年人只要卧床 3 天，口腔内的致病性 G^- 杆菌就会明显增加，并导致口咽部分泌物中致病性 G^- 杆菌含量增高，口腔内的病原菌可在深睡中随着唾液、痰液、食物残渣一起被吸入气管，仅吸入 0.01mL 的分泌物即可使 10^4 ～ 10^8 细菌到达下呼吸道引起吸入性肺炎。近年来，一些国外学者进一步证实牙周的致病性厌氧菌也可引起肺部感染，并从感染的肺脏中分离出了与牙周破坏有关的厌氧菌，包括非能动、无荚膜且噬二氧化碳的牙周致病菌——伴放线放线杆菌（Aa）和牙龈类杆菌。一系列的研究表明：80% 的肺部感染是由于吸入口腔、咽部等含有细菌的分泌物而引起，这些分泌物中的细菌大多数来自于口腔疾病，包括龋齿、牙周炎和牙龈炎，小部分也来自扁桃体炎及鼻旁窦炎等。

牙周致病菌在呼吸道感染中的潜在作用可归纳为：①吸入口腔内的致病菌（如 Pg，Aa 等）至肺部引起感染；②唾液及龈沟液中的牙周病相关酶类（纤维连接蛋白溶解酶等）可改变粘膜表面从而增加呼吸道致病菌的粘附和定植，然后被吸入肺部；③牙周病相关酶类可破坏致病菌上的唾液薄膜从而使它们躲过被从粘膜表面清除的命运；④源于牙周组织的细胞因子可改变呼吸道上皮从而促进呼吸道病原菌的感染。

（二）牙周组织作为炎症介质的贮库对肺部感染的影响

牙周袋及其附近有炎症的牙周组织是一个充满细菌产物的再生池，若将细菌脂多糖、炎症介质等细菌产物带入血循环中，可以激活机体巨噬细胞、组织上皮细胞而产生多种炎性因子，造成局部和全身损伤。根据 Travis 等的研究：慢性阻塞性肺疾病（COPD）与牙周病有相同的发病机制，两者的慢性炎症过程中，激化的炎症细胞可释放一些相同的炎症介质，如炎性细胞因子 TNF－α、IL－6、IL－8 等，它们在牙周病和 COPD 中均起着一定作用。TNF－α、IL－8 具有巨噬细胞和中性粒细胞的趋化作用，诱导中性粒细胞的局部浸润，从而启动炎症反应；并通过增加吞噬细胞的吞噬功能、激活过氧化物阴离子的产生，使中性粒细胞能更有效地对入侵因子发生免疫反应。一旦免疫过程启动，TNF－α 即诱导氧化爆

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

发、脱颗粒和提高吞噬活性；IL－6 能够调节急性期蛋白质的产生，促进炎症细胞的聚集、活化、炎症介质的释放。研究证实牙周病患者、COPD 患者血清中 TNF－α、IL－6、IL－8 水平显著升高，并且两者的病情可以相互影响，相互加重。

（1）TNF－α：TNF 是由单核、巨噬细胞所分泌的，具有介导肿瘤免疫、调节机体免疫功能以及参与炎症病变的发展过程等多种生物学效应。其中，TNF－α 是一种促炎症反应的免疫调节剂，能促进炎症细胞侵入感染部位，导致金属蛋白酶的释放，降解细胞外基质蛋白，促进组织的破坏。

TNF－α 参与了牙周病的发病过程，在牙周病的发病机理中起重要作用：TNF－α 通过作用于破骨细胞前体，增强破骨细胞活性，引起牙槽骨的破骨吸收和胶原纤维的破坏而发挥作用；同时 TNF－α 参与调节牙龈与牙周膜成纤维细胞的增殖。

TNF－α 参与了 COPD 的炎症过程，与 COPD 的发病相关：呼吸系统炎症形成的主要原因是白细胞穿过血管壁进入呼吸道组织，目前认为白细胞与血管内皮细胞表面粘附因子的相互作用是炎症形成的基础，TNF－α 对白细胞有趋化作用；同时 TNF－α 可以活化内皮细胞，刺激其表达相应的粘附分子，在白细胞与内皮细胞之间的牢固粘附中起着促进作用，从而导致白细胞外渗，向炎症部位迁移，启动炎症反应的发生；TNF－α 能诱导气道粘液细胞化生、高分泌，破坏清除功能，在 COPD 中可观察到由杯状细胞代替纤毛细胞的病理表现；TNF－α 还可减少上皮细胞间的粘附和细胞死亡，以及诱导上皮细胞的 IL－1、TNF－α、IL－8、MCP－4 受体的表达，并因此可能参与了上皮细胞的损害和肺气肿的形成。Profita 等发现 COPD 患者气道上皮细胞及痰细胞培养上清液中 TNF－α 水平升高；Aaron 等对 14 例 COPD 急性发作期的患者进行研究时发现其血清中 TNF－α 平均水平明显升高，并发现与呼吸道的堵塞程度呈正相关。

（2）IL－6：IL－6 是一种多功能细胞因子，可由淋巴细胞和某些非淋巴细胞（如成纤维细胞、内皮细胞等）产生。它在机体防御、免疫反应、造血反应、炎症过程中都起着重要的作用。

IL－6 参与了牙周病的炎症反应，且与病变程度、骨吸收明显相关。IL－6 主要在下列 3 个方面参与了牙周炎症的过程：①加重炎症反应，IL－6 可诱导牙周组织中血管内皮生长因子的表达，促进血管生成，从而使组织内的炎症细胞、能量消耗过多，加重病变；②使牙周组织的修复能力减弱，IL－6 可抑制牙周膜细胞的生长，从而减弱牙周组织的修复、代谢功能；③破坏牙槽骨，IL－6 可诱导成骨细胞产生破骨细胞分化因子和基质金属蛋白酶，前者可使破骨前体细胞转化为破骨细胞，后者可促进骨基质降解，另外 IL－6 能轻度抑制成骨细胞碱性磷酸酶的活性和胶原的合成，抑制成骨作用。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

IL－6参与了COPD的炎症过程，与COPD的发病相关：IL－6是一种具有多种生物活性的细胞因子，可诱导纤维蛋白原产生启动凝血因子，导致炎症部位微血栓形成，使病灶局部纤维母细胞增生，胶原沉积和纤维化粘连，并伴有组织中的炎性细胞浸润、支气管肺泡粘膜的损伤；高浓度的IL－6可损伤血管内皮细胞，促进免疫粘附、微血栓形成，并可抑制内皮修复，使血管受损和高通透状态延迟，造成肺损伤。Richard等研究发现：COPD病人血清IL－6水平明显较健康组人群升高；Roland等研究表明：COPD稳定期病人血浆、痰中IL－6水平较健康人群明显升高，加重期病人痰中IL－6水平较稳定期明显升高。

（3）IL－8：IL－8是一种多细胞源性的细胞因子，在免疫调节和炎症过程中发挥重要作用，它的主要生物学功能就是趋化炎性细胞，尤其是中性粒细胞到达炎症部位，诱导中性粒细胞激活。

IL－8参与了牙周病的炎症反应过程，但目前学者们对于IL－8在牙周病中的作用还未完全弄清，在认识上也存在分歧：Dreher检测了12例牙周病患者的24个部位，比较了其龈沟液中8种细胞因子含量与临床检测参数及龈下菌斑中致病菌的关系，结果提示IL－8的水平与龈炎指数、牙周袋深度、出血指数明显相关，并且IL－8的水平在病变部位与牙龈卟啉菌、梭形杆菌的检出率显著相关；Tsai等报道成年人牙周炎龈沟液中的IL－8水平显著高于健康对照组，且经治疗后，IL－8水平显著下降。然而，Tonetti用RNA－PCR技术检测了13例中、重度牙周炎和6例健康牙周组织中的IL－8 mRNA，结果在所有的健康牙龈中均检测出了IL－8 mRNA，而在疾病组中，IL－8 mRNA的检出率仅为23%，对此结果作者未能给出满意的解释。

IL－8参与了COPD的炎症过程，与COPD的发病相关：IL－8具有中性粒细胞的趋化作用，诱导中性粒细胞的局部浸润，在多数炎症情况下，IL－8介导的中性粒细胞在肺部的聚集是机体的正常防御反应，对机体具有保护作用，但是COPD患者IL－8介导的中性粒细胞在肺部大量、持续聚集，并伴有广泛而强烈的激活，可通过下列途径引起肺损伤：①促使中性粒细胞脱颗粒，释放弹性蛋白酶等多种蛋白水解酶，造成肺局部的蛋白酶－抗蛋白酶失衡；②引发中性粒细胞的呼吸爆发，释放大量氧自由基，产生四烯酸代谢产物，导致呼吸膜通透性增高，引发肺组织的损伤；③IL－8还可能直接引起支气管平滑肌痉挛。Keating用放射免疫法测定了COPD稳定期病人、支气管哮喘病人及正常对照组痰液中的IL－8水平，结果发现COPD病人痰液中的IL－8水平明显高于哮喘、健康人，而且痰液中的中性粒细胞计数也明显增高，是COPD炎症反应中的主细胞。

（三）牙周病患者和慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的共同危险因子

牙周病患者和COPD患者具有共同的危险因素，如吸烟、营养状况、系统性

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

疾病等。许多横向和纵向研究均证实吸烟是牙周病尤其是重度牙周病的高危因素，吸烟者较非吸烟者牙周炎的患病率高、病情重，失牙率和无牙率高，而且吸烟可显著性增加牙槽骨的吸收和破坏。吸烟导致牙周病的发病机制尚未明了，但普遍认为吸烟可影响局部血液循环（如血管收缩），影响体液免疫、细胞免疫和炎症过程，尤其是削弱口腔中性粒细胞的趋化和吞噬功能，从而有利于一些致病菌的生长，并可抑制成纤维细胞的附着而影响创口愈合。同时，吸烟也是导致COPD的一个重要因素，Porulx在吸烟患者的气道上皮细胞及牙槽骨中均分离出一种烟草成分——4－甲基亚硝胺－1－（3－吡啶）－1－丁酮，此成分可诱导组织发生免疫破坏反应，从而使牙周附着丧失，并与慢性呼吸道上皮病变破坏有密切的联系。

此外，免疫功能低下或缺陷、营养不良及糖尿病等某些基础性疾病的存在，也有可能同时促进牙周病与肺部疾病的发生。

四、肺部疾病患者的牙周炎治疗

口腔疾病（特别是牙周病）可能是引起或加重肺部疾病的潜在危险因素，口腔中的致病菌吸入到下呼吸道可以引起肺组织的感染，尤其是身体状况欠佳的老年人，容易引发吸入性肺炎。对于健康的人群而言，反复隐性吸入口腔中的致病菌可能不发生肺部炎症，但对于住院的老年人，患感冒、支气管炎等呼吸道病，特别是合并消耗性疾病或全身状况恶化时，吸入物中含大量致病细菌，很容易发生吸入性肺炎。目前的研究已证实：肺部疾病患者肺部细菌的定植除了与牙周炎症程度相关以外，还与患者的性别、卧床时间、抗生素的使用及全身炎症程度相关，因此对于老年体弱患者以及伴有严重系统性疾病的患者应加强治疗牙周病等口腔疾病，积极地控制与细菌定植的相关因素，减少口腔中致病菌的数量，避免吸入性肺炎和通气相关性肺炎的发生。通过治疗牙周病，有效地减少和预防肺部疾病的发生、发展，对维护全身健康有着重要作用。

（一）口腔日常护理

（1）强化口腔卫生宣传教育，使患者掌握正确的刷牙方法，如竖刷法、Bass刷牙法等；同时训练患者正确使用牙线、牙间隙刷，及时剔除嵌塞的食物，清洁增大的牙间隙，有效地清洁牙齿的邻面。这不仅利于维护牙周组织健康，对根面龋也有很好的预防作用。

（2）对于重症、卧床或者使用呼吸机的老人，护士应帮助其进行口腔护理。护理人员需高度重视保持良好的口腔卫生对维持全身健康的重要作用。在进行护理的过程中需注意与患者的沟通，缓解病人在做口腔护理时的不适感觉；定时采用棉拭子进行口腔湿润和口腔清洁，也可采用蘸取碳酸氢钠水进行口腔护理，降

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

低患者口腔真菌感染的几率；必要时进行咽部吸痰并对口腔分泌物进行管理。

（二）牙周基础治疗

（1）术前评估与准备：已接受全面治疗且全身系统疾病已得到有效控制的患者可以进行常规的牙周治疗。但对于真菌或细菌感染处于活动期的患者，除急诊外，不可进行牙周治疗；哮喘患者治疗前必须准备急救药物。

（2）基础治疗：包括龈上洁治术、龈下刮治术及根面平整术，是清除牙周菌斑最行之有效的方法。一般患有肺部疾病的牙周病患者，下午时间，呼吸道较为通畅，故治疗时间最好选在下午进行。治疗中，可能会由于水雾吸入气管，引起支气管痉挛；或者滞留在气管内的干燥分泌物因吸水膨胀而致气道阻塞，因此治疗中，要注意保持患者咽部清洁，动作轻柔，使患者能得到较大的通气量，避免引起患者呼吸困难。

（三）手术治疗

对于牙周炎症经过基础治疗仍未能控制者，需进行手术治疗，施行彻底的根面平整，清除感染组织。手术治疗包括切除性手术、重建性手术及再生性手术。进行此阶段的治疗要慎重考虑患者的全身状况，在适应症选择上要慎重。

（四）药物治疗

受牙齿解剖条件、牙周袋深度及术者操作技巧等因素影响，单纯基础治疗或手术治疗常不能彻底消除牙周组织内已发生或正发生的炎性免疫损害，所以在基础治疗的同时进行药物治疗对阻断牙周病的发生与发展具有重要意义。但牙周局部特有的菌斑生物膜对表面活性剂和抗生素具有阻挡作用，能阻止药物成分到达并作用于细菌，使细菌产生耐药性。因此临床上应针对性地选择窄谱抗菌药物，避免使用对全身严重感染十分必需和有效的抗菌药物来治疗牙周病，并尽量使用局部给药途径，以免产生耐药菌株，影响患者肺部疾病的治疗。

常用的局部用药包括有局部缓释和控释药物、漱口液、碘制剂等。

（1）局部缓释和控释药物：在基础治疗的同时应用局部缓释和控释药物，可有效控制口腔内其他部位牙周致病菌向牙周袋的再定植，并可减少牙周炎的宿主反应性破坏。目前国际上批准使用的牙周局部缓释和控释药物有：四环素乙酸乙烯纤维（actisite）、米诺环素凝胶（periocline）、米诺环素微球（arestin）、盐酸多西环素凝胶（atridox）、甲硝唑凝胶（elyzol）和洗必泰膜（periochip）等。一般在实施龈下刮治术或根面平整术后，将局部缓释和控释药物轻轻注入牙周袋内。

（2）漱口液：可以减少口腔总菌量、减轻局部炎症反应及改善局部代谢等。常用的有 0.12% 的氯已定葡萄糖酸盐漱口液、0.02% 呋喃西林液及 0.02% 洗必泰液交替漱口。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（3）碘制剂：复方碘液可以控制龈下菌斑并有消炎、防腐及收敛作用。

（五）维护与定期复查

维护治疗对于防止牙周病的复发有着十分重要的意义，只有坚持维护治疗，才能使牙周炎长期处于稳定和静止状态。一般在结束治疗后的 2 ～ 3 个月复诊一次，而此后的复诊时间的长短取决于患者的口腔卫生保健能力。

（六）其他治疗

（1）高压氧治疗：牙周病患者的病变牙周组织长期处于慢性炎症状态，牙周膜增宽，牙槽骨骨质疏松，降低了牙周组织的抵抗力；同时牙周组织长期处于缺氧状态，有氧代谢降低，无氧代谢增强，致使有害物质及酸性物质增加，口腔感染机会增加，所以要及早纠正牙周组织的缺氧状态，进行高压氧及牙周综合治疗是纠正这种病变的必要措施。选择高压氧治疗应注意：①治疗前进行龈上、龈下洁治；②进高压氧舱前用呋麻滴鼻液或麻黄素滴鼻，保持耳咽管通畅，若耳痛或耳鸣不适时鼓腮；③吸氧时口、鼻同时吸气，氧气可直达口腔，若吸氧时胃肠不适，可口服维生素 B6；④加压 20 min，吸氧 30 min，中间休息 10 min，再吸氧 30 min，减压 20min。每天 1 次，10 天为 1 疗程。一般做 1 ～ 3 个疗程，平均 2 疗程。采用高压氧治疗牙周疾病的禁忌症有：肺通气不良、中耳炎、高血压、青光眼、上呼吸道感染、发热、急性传染病、孕期及月经期等。另外，牙周病牙齿松动超过 3 度，牙槽骨吸收明显，牙根暴露 1/2 以上者不宜做高压氧治疗。

（2）中西医结合治疗：中医认为牙周病主要是由于胃火炽盛，火循经上攻牙周，灼烧牙周；或由于肾气亏损，牙周失养而日见松动而发病。治疗应顾护胃气，痛止肿消后，及时投补中药益气汤或温脾汤。以益血补肾、壮骨固齿为治疗原则的中药，不仅对牙周炎症有明显的治疗效果，还有助于进食，调节机体整体，有利于身心健康。一些中药含漱剂中的中药提取物，是通过抑制口腔中的有害细菌的氧耗量及其琥珀酸脱氧酶活性，取得杀菌抑菌效果的。

虽然中医的这些治疗方法能在一定程度上增强宿主非特异性免疫功能，在临床治疗中能促进牙槽骨的再生，但治疗中必须配合必要的牙周病基础治疗，中西医结合，才能起到相辅相成的作用。

（3）免疫治疗：牙周感染是由细菌、宿主、环境三方面因素决定的，宿主的免疫反应在牙周病进程中起着重要的作用。牙周病的免疫治疗作为一种新的治疗手段日益受到重视。有学者将牙周致病菌的全菌细胞、外膜成分和合成多肽对实验动物进行主动免疫，结果发现可以通过主动免疫阻断牙周病的疾病进程；同时在对实验动物进行被动免疫时发现，抗 Pg 血凝素的单克隆抗体能预防 Pg 在牙周炎患者深牙周袋的再定植，其免疫大鼠体内可以产生很高滴度的 IgG 抗血清，具有更高的调理吞噬作用。对抗牙周致病菌疫苗的研究具有很好的临床应用前景。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

参考文献

[1] Scannapieco F A, Papandonatos G D, Dunford R G. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. Ann Periodontol, 1998, 3: 251 –256.

[2] Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, et al. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. Crit Care Med, 1998, 26 (2): 301 –308.

[3] Yoshida M, Yoneyama T, Akagawa Y. Oral care reduces pneumonia of elderly patients in nursing homes, irrespective of dentate or edentate status. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2001, 38 (4): 481.

[4] Shay K. Infectious complications of dental and periodontal diseases in the elderly population. Clin Infect Dis, 2002, 34 (9): 1215 –1223.

[5] Millns B, Gosney M, Jack C I, et al. Acute stroke predisposes to oral gram-negative bacilli: a cause of aspiration pneumonia. Gerontology, 2003, 49 (3): 173 –176.

[6] Imsand M, Janssens J P, Auckenthaler R, et al. Bronchopneumonia and oral health in hospitalized older patients: a pilot study. Gerodontology, 2002, 19 (2): 66 –72.

[7] 张海魁，尹少华，谭次娥．预防插管术后下呼吸道感染口部消毒作用的观察．中华医院感染学杂志，2000，1 (1): 53.

[8] 徐菁玲，高津福，赵静．牙周病与肺感染相关性实验动物模型的建立．牙体牙髓牙周病学杂志，2006，16 (2): 93 –97.

[9] Bagyi K, Klekner A, Hutoezki G, et al. The role of the oral flora in the pathogenesis of aspiration pneumonia. Fogorv Sz, 2006, 99 (5): 205 –212.

[10] Scannapieco F A, Ho A W. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Ⅲ. J Periodontol, 2001, 72 (1): 50.

[11] Scannapieco F A, Rethman M P. The relationship between periodontal diseases and respiratory diseases. Dent Today, 2003, 22 (8): 79.

[12] Hayes C, Sparrow D, Cohen M, et al. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA dental longitudinal study. Ann Periodontol, 1998, 3 (1): 257.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[13] Li X, Kolltveit K M, Traostad L, et al. Systemic diseases caused by oral infection. Clin Microbiol Rev, 2000, 13 (4): 547 -558.

[14] Scannapieco F A. Pneumonia in nonambulatory patients: the role of oral bacteria and oral hygiene. J Am Dent Assoc, 2006, 13 (Suppl): 21 -25.

[15] 李德懿. 牙周病微生物学. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1999.

[16] 李秉琦. 口腔粘膜病学. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 26 -33.

[17] Takiguchi Y, Terano T, Hirai A. Lung abscess caused by actinomyces odontolyticus. Intern Med, 2003, 42 (8): 723.

[18] Scannapieco F A. Role of oral bacteria in respiratory infection. J Periodontol, 1999, 70 (7): 793.

[19] Vandekerckhove B, van Steenberghe D. The role of periodontal diseases in bad breath. Ned Tijdschr Tandheelkd, 2002, 109 (11): 430.

[20] Travis J, Pike R, Imamura T, et al. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150 (6): S143 -146.

[21] Berry A M, Davidson P M. Beyond comfort: oral hygiene as a critical nursing activity in the intensive care unit. Intensive Crit Care Nurs, 2006, 22 (6): 318 -328.

[22] Profita M, Cliappara G, Alirabella F, et al. Effect of clomilast (Ariflo) on TNF -α, IL -8 and GM - CSF release by airway cells of patients with COPD. Thorax, 2003, (58): 573 -579.

[23] Aaron S, Angel J B, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory marker and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163 (20): 349 -355.

[24] Richard D, Karine M, Claude H C, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. Chest, 2003, 124: 83 -89.

[25] Roland M, Bhowmik A, Sapsford R J, et al. Sputum and plasma endothelia -1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 2001, 56 (1): 30 -35.

[26] Dreher K, Wolff L F, Shelburne C E, et al. Cytokine relationship to microbial and parameters. J Dent Res, 1994, 73 (Special Issue): 1996.

[27] Keatings V M, Collins P D, Scott D M, et al. Differences in inter Leukin -8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstruc-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

tive pulmonary disease asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153 (2): 530 – 534.
[28] 曹采芳. 牙周病学. 北京：人民卫生出版社，2001.
[29] Ross A, Cranpler J. The impact of an evidence-based practice education program on the role of oral care in the prevention of ventilator-associated pneumonia. Intensive Crit Care Nurs, 2007, 23 (3): 132 – 136.
[30] Cutler C J, Davis N. Improving oral care in patients receiving mechanical ventilation. Am J Crit Care, 2005, 14 (5): 389 – 394.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第五节 牙周病与消化道疾病

消化道疾病中慢性胃炎、消化性溃疡是常见病、多发病，发病率极高，常引起人们的重视。1983 年澳大利亚学者 Werren 和 Marshall 首次从慢性胃炎患者的胃粘膜活检组织中分离出幽门螺杆菌（Helicobacter pylori，Hp），从此关于幽门螺杆菌（Hp）与消化道疾病关系的研究引起了学者们广泛的关注。经大量的临床研究证明：Hp 是多种消化道疾病的致病因子，与慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的发生关系密切；此外，Hp 的感染还与功能性消化不良、恶性贫血、溃疡性食管炎及成人冠心病的发病有关。长期以来多数学者认为胃部是 Hp 的主要储存地，在胃粘膜上皮、胃液、胃的返流物及胃炎病人甚至婴幼儿的呕吐物、粪便中均检测出了 Hp 的存在。1989 年 Krajden 等首次从胃炎病人的牙菌斑中分离培养出了 Hp，并推测口腔可能是 Hp 在人体的另一个聚集地。从此，口腔内 Hp 的研究逐渐成为热点问题。

口腔是消化道的开口，是消化道的第一站，食物通过口腔的加工进入胃，而且口腔粘膜与胃肠粘膜同属消化系统，均来自外胚层，因此口腔环境状况与胃之间有着极其密切的关系，相互影响。牙周病是口腔临床最常见的疾病之一，细菌是牙周病的始动因子，细菌可以侵入和存在于牙周组织中，其抗原成分能引起局部免疫反应，造成组织破坏；同时，菌斑中的细菌也可产生和释放一些水溶性物质，随食物进入胃，造成胃部组织的损害。目前的研究还发现：Hp 是广泛存在于健康人和慢性胃炎患者口腔内的一种条件致病菌，参与了牙周炎的发病，与牙周炎和胃炎及消化性溃疡的感染有密切关系。在一般情况下，口腔中存在的 Hp 可能不会致病，但当环境改变时，如患者出现全身性疾病导致抵抗力降低，或者消化道有慢性疾病的“易感者”，口腔牙菌斑中的 Hp 可能引发深部器官的疾病。

一、牙周病与消化道疾病的关系

近年来，牙周病与消化道疾病之间的关系引起了学者们的普遍关注。由于口腔内的牙周粘膜与胃肠道粘膜可能具有共同的抗原性，且存在着共同的病理基础

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

或有着共同的致病原，当其中一种组织发生疾病时，抗原可刺激自身抗体产生，进而攻击具有相同抗原的另一种组织，使其发生病变。因此，口腔健康状况可以直接影响到消化道（如胃部）的健康。目前，口腔牙菌斑是否成为幽门螺杆菌的“贮库”，是探讨牙周病与消化道疾病关系的研究热点。不少研究者在牙菌斑和唾液中检出 Hp，并且发现：牙周炎患者牙菌斑中 Hp 的检出率明显高于牙周健康者；龈下菌斑中 Hp 的检出率高于龈上菌斑；而且牙周袋内检出的 Hp 与同一患者胃病病变部位中发现的 Hp 具有相同的基因型及表型；甚至在家庭成员的口腔和胃中也可检出相同基因型的 Hp；用药物治疗后，胃内 Hp 消失而口腔内的 Hp 仍然存在。这些发现说明：牙菌斑和牙周袋很可能是 Hp 的另一个贮存库，增加了发生胃病和消化道疾病的风险，也可能是胃病和消化道疾病复发的危险因素。因此，对慢性胃炎和胃溃疡等患者，定期的牙周检查、治疗和维护可望减少牙周菌斑中的 Hp 水平，提高胃病的疗效，减少其复发率。

二、口腔内幽门螺杆菌感染与胃内幽门螺杆菌感染的关系

幽门螺杆菌（Hp）是一种微需氧革兰氏阴性螺旋形细菌，Hp 的传染源和传播途径至今尚未完全明了，多数研究认为：Hp 仅寄居于人类，人与人之间的传播是唯一的传播途径。意大利学者 Tursi 等人于 1997 年，在总结前人研究的基础上，提出 Hp 的传播方式主要包括粪—口、口—口、胃—口、胃－胃的传播。其中胃－口传播可能是 Hp 随脱落的胃上皮通过胃、食道返流进入口腔；同样口腔中 Hp 也可伴随吞咽入胃，近年众多学者的研究结果进一步证实了胃—口传播在 Hp 播散中的重要地位。

（一）口腔内 Hp 感染在口腔相关性疾病中的作用

口腔粘膜属于消化道粘膜的一部分，是外界因素作用于消化道粘膜的第一关，在长期的种系进化过程中，口腔系统形成了一个复杂的微生态区域。在这一微生态区域中，存在着大量的微生物，在正常情况下，口腔中的各种微生物之间、微生物与宿主之间始终保持着一种动态平衡，口腔内寄居的微生物不会对宿主产生危害。但是，一旦这种动态平衡被打破，比如在菌群失调、机体免疫力低下等的情况下，口腔内的微生物就会对宿主产生危害，引发感染。Hp 是一种条件致病菌，普遍地存在于健康人和慢性胃炎患者的牙菌斑中，一般情况下无致病作用，但当寄生环境发生改变，菌群间的动态平衡受到破坏，则会导致机体疾病状况的发生。近年来许多学者相继发现 Hp 与复发性口腔溃疡、口臭、牙周炎以及龋病等口腔疾病相关，其致病机理可能是：Hp 作为致病菌引发局部炎症；或者 Hp 的代谢产物如脂多糖、空泡毒素、粘附素、尿素酶等多种毒素作为致炎因子刺激口腔粘膜产生炎症，破坏牙周组织，促进龋病形成。徐高慧等通过检测复发性口腔溃疡患者和对照组口腔中的 Hp，并对其进行铋制剂的治疗，结果发现

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

Hp参与了复发性口腔溃疡的致病过程；侯海玲等的研究认为牙周炎的发生与Hp有一定关系，Hp的代谢产物尿素酶分解尿素产生氨，是口臭的病原菌。但是口腔内Hp感染与口腔疾病的关系尚不明确，到目前为止，还未见到有关口腔内Hp感染与口腔疾病确切因果关系的报道。

（二）口腔内Hp感染对胃内Hp感染的影响

多年的医学研究已经证明：胃内Hp的感染是引起慢性胃炎和十二指肠溃疡的主要致病因素，与胃溃疡密切相关，是胃癌发生的高危因子。病理学研究表明：Hp感染时，胃粘膜上皮层和固有层有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞广泛浸润，癌基因及抑癌基因（C－met，ras，p16，p53等）发生突变及表达异常；从胃炎、癌前病变向胃癌的发展过程中，Hp会引起肠粘膜上皮层功能失衡及凋亡异常；根除胃内的Hp感染则可使胃粘膜上皮增殖性降低，从而恢复正常。临床上针对Hp感染引起的胃肠道疾病时，最常采用的是三联疗法，但治疗后，部分患者仍存在复发的可能性。目前的研究认为：胃内Hp的反复感染与口腔内存在的Hp感染有关。

大多数学者认为口腔中的Hp与胃中的Hp具有同源性，三联疗法的药物虽然能根除胃肠道内的Hp感染，但对唾液、龈沟液及牙菌斑中的Hp（特别是存在于牙菌斑中的Hp）作用甚微。口腔微生态系统中的Hp作为机体内Hp的另一个重要储存库，源源不断地将Hp伴随食物送入胃肠道，引起胃肠疾病的复发。宋群生等发现口腔中存在的Hp在其形态、生化特性和免疫特性均与胃粘膜中的Hp相似；杨海涛等应用巢式PCR（N－PCR）方法检测21例Hp感染相关的胃病患者的牙菌斑，其中8例（38.1%）牙菌斑中Hp呈阳性，而在8例胃内Hp呈阴性患者的牙菌斑中Hp同样呈阴性；张颖等以种族特异性抗原基因为引物，在26例患者胃粘膜和唾液中均检出Hp，进一步的基因突变（SSCP）分析发现，25例患者各自的胃粘膜与唾液中Hp的PCR－SSCP带型基本一致；Oshowo用PCR技术结合限制性内切酶分析比较了15例患者胃粘膜和牙菌斑中的Hp，结果发现在13例患者中，两个部位的Hp菌株具有相同的酶切图谱，其中4例患者牙菌斑、胃粘膜、十二指肠粘膜3处的Hp菌株酶切图谱均一样；侯海玲等选择有慢性牙周炎且胃镜活检尿素酶阳性、病理诊断为慢性胃炎、胃或十二指肠溃疡的患者91人进行三联药物治疗，其中33人同期进行了牙周基础治疗，结果发现经过牙周基础治疗的患者1年后胃内Hp根除率显著高于未做牙周基础治疗的患者（63.6%∶34.5%，$P<0.05$），提示口腔内的Hp感染可能是胃部Hp再感染的病原因素，患者的牙周状况可以影响胃部Hp感染的根除率；Xia等报告5例胃部Hp感染复发的患者，采用随机引物PCR（AP－PCR）方法分析，不能区分治疗前、后分离出的胃部Hp菌株，这表明胃部Hp的复发感染很可能由同一菌株的再感染引起；Desai等在尿素酶试验中发现，经过两周的三联药物治疗后，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

24 例患者胃粘膜中的 Hp 均被消除，但全部患者牙菌斑中的 Hp 仍呈阳性，结果提示牙菌斑可能是机体中 Hp 的长期聚集地，在经系统治疗成功地根除胃内 Hp 后，牙菌斑内的 Hp 很可能是胃部 Hp 再感染的一个潜在来源。

三、消化道疾病患者的牙周炎治疗

幽门螺杆菌（Hp）的发现使慢性胃炎和消化性溃疡的发病学与治疗学有了较大的发展，根治 Hp 感染是治疗消化道疾病的关键已得到公认。围绕根治 Hp 感染，学者们提出了许多治疗方案，目前的研究已证实：消化系统疾病的治疗除了需要清除胃粘膜内的 Hp，同时也要控制牙菌斑中的 Hp。在针对消化系统疾病的患者进行三联或四联药物治疗的同时，有必要进行完善的牙周基础治疗，包括：①建立良好的口腔卫生习惯，掌握正确的刷牙方法；②去除局部病因，如牙周洁治、刮治，充填龋齿及矫治食物嵌塞等；③必要时采取手术治疗方法，去除已形成的牙周病变组织，特别是牙周袋；④在第一次 Hp 复查前完成全部的牙周治疗，并坚持朵贝氏液漱口 1 个月，定期复查，维护口腔健康。

参 考 文 献

[1] Warren J R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lanet, 1983, 2: 1293.

[2] Krajden S, Fuksa M, Anderson J, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for campylobacter pylori. J Clin Microbial, 1989, 31: 1397 – 1398.

[3] Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, et al. High prevalence of Helicobacter pylori detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients. J Periodontol, 2003, 74: 129 – 134.

[4] Riggio M P, Lennon A. Identification by PCR of Helicobacter pylori in subgingival plaque of adult periodontitis patients. J Med Microbiol, 1999, 48: 317 – 322.

[5] Gebara E C, Pannuti C, Faria C M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients. Oral Microbiol Immunol, 2004, 19: 277 – 280.

[6] 胡文杰，曹采方，孟焕新，等. 慢性胃炎患者口腔与胃内幽门螺杆菌的检测分析. 中华医学杂志，2002，82：1037 – 1041.

[7] Gebara E C, Faria C M, Pannuti C, et al. Persistence of Helicobacter pylori in the oral cavity after systemic eradication therapy. J Clin Periodontol, 2006, 33 (5): 329 – 333.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[8] Berroteran A, Perrone M, Correnti M, et al. Detection of Helicobacter pylori DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population. J Med Microbiol, 2002, 51: 764-770.
[9] Anand P S, Nandakumar K, Shenoy K T. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with Helicobacter pylori infection? J Periodontol, 2006, 77 (4): 692-698.
[10] Miyabayashi H, Furihata K, Shimizu T, et al. Influence of oral Helicobacter pylori on the success of eradication therapy against gastric Helicobacter pylori. Helicobacter, 2000, 5: 30-37.
[11] 唐国瑶，许国琪，马菊珍．口腔扁平苔藓与慢性胃炎关系的临床研究．临床口腔医学杂志，1998，14 (4): 226.
[12] Tursi A, Cammarota G, Papa A, et al. The modes of transmission of Helicobacter pylori infection. Recent Prog Med, 1997, 88: 232.
[13] 宋群生，郑芝田，林三仁．口腔牙菌斑中的幽门螺杆菌．中华内科杂志，1994，33 (7): 459-461.
[14] 杨海涛，周殿元，张玉珍，等．用巢式聚合酶链反应在牙菌斑中检出幽门螺杆菌．中华医学杂志，1993，73 (12): 750-753.
[15] 张颖，陆星华．用 PCR-SSCP 技术检测并鉴定胃粘膜和唾液中的幽门螺杆菌．中华内科杂志，1997，36 (7): 446-449.
[16] Oshowo A, Gillam D, Botha A, et al. Helicobacter pylori the mouth, stomach, and gut axis. Annal Periodontol, 1998, 3 (1): 276-280.
[17] 周明，林松杉，王峰，等．老年人牙周炎和胃病发病相关性调查研究及机理探讨．中华老年口腔医学杂志，2007，5 (2): 75-76.
[18] 侯海玲，孟焕新，胡文杰，等．牙周基础治疗对胃内幽门螺杆菌根除率的影响．实用口腔医学杂志，2002，18 (3): 198-199.
[19] Xia H X, Windle H J, Marshall D G, et al. Recrudescence of Helicobacter pylori after apparently successful eradication: novel application of randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting. Gut, 1995, 37: 30-34.
[20] Desai H G, Gill H H, Shankaran K, et al. dental plaque: a permanent reservoir of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol, 1991, 26: 1205-1208.
[21] Watts T. Management of Helieobaeter pylori infection: dental plaque is a potential reservoir of Helicobacter pylori. BMJ, 2002, 324 (7337): 614-615.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第四章 牙周病治疗策略

牙周病造成牙周支持结构破坏、牙周附着结构丧失，最终导致牙齿脱落，是成年人失牙的主要原因。因此牙周病治疗的总体目标就是消除炎症，促进牙周组织包括牙周韧带、牙骨质和牙槽骨的修复再生，恢复牙周组织的正常功能，并强调治疗效果的维护和防止牙周病复发。牙周病的治疗方法是在进行基础治疗、消除炎症的前提下，进行牙周的手术治疗，它的治疗程序，主要分为四个阶段。

（1）第一阶段——基础治疗，包括：①控制菌斑，教育并指导患者掌握正确的方法保持口腔卫生，如正确的刷牙方法和牙线、牙缝刷的使用；②发现并尽可能纠正全身影响因素；③拔除无保留价值的牙；④龈上洁治术，以去除龈上牙石；⑤龈下刮治术和根面平整术，以去除龈下牙石；⑥辅助性药物治疗和咬合治疗；⑦充填龋洞，必要时做牙髓治疗。

（2）第二阶段——牙周手术治疗，包括：①翻瓣术；②牙周再生手术。

（3）第三阶段——修复治疗，包括：①活动或固定义齿修复；②种植牙；③正畸治疗。

（4）第四阶段——牙周支持治疗（维护期），包括：①定期复查（治疗期后1个月、3个月、6个月复查），终身保健；②复治，根据复查发现的问题，实施治疗计划，并对保持口腔卫生给予针对性指导。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第一节 牙周病的基础治疗

一、牙周病基础治疗的原则

牙周病基础治疗的开展，应遵循以下三个基本原则：一个观点、两者互动、三个条件。

（一）一个观点：整体的观点

牙周病治疗的成功与否，不在于在个别牙的牙周袋内刮除多少龈下牙石，刮除多少肉芽组织，而在于医生能否从整体和长期的角度，为病人制订具体细致的治疗计划；在于牙周病的炎症程度，能否长期控制在一个比较低的水平和静止的阶段。在一位牙周病的患者的口腔内，通常各牙患病的程度不一，令患者感到不适的，通常是比较严重的那些患牙。部分患者会有强烈的只治疗个别相对严重的患牙的要求。另外，一些医生由于缺乏整体的观点和个人医疗水平的局限，也会制订出“头痛医头、脚痛医脚”的治疗计划，很典型的一个例子，就是不先进行全口龈上洁治，就直接进行个别牙的龈下刮治，结果当然可想而知，在刮治牙的邻牙牙龈红肿、出血指数高达3～4的条件下，刮治牙的深牙周袋又怎么可能变浅，炎症怎么可能得到控制呢？进行龈下刮治后，患牙还是反复发生牙周脓肿，这样的结果，会让患者认为牙周病是没有办法控制的，从而对治疗失去信心；这样的治疗计划得出的结果，医生可能会将失败的原因归结于牙周袋过深，已无法通过治疗而变浅，而没有考虑到自己的治疗计划，从一开始就是一个错误。这样的治疗计划，可能会在短期内第一时间取悦患者。医生在患者就诊的第一次，就开始给患者提出的不适的患牙进行龈下刮治，令患者觉得医生重视他的诉求，而且治疗开展得及时有效，费用低，就诊次数少。但是，当不久后该患牙再度发作，牙周脓肿，当复诊病人的牙一颗接一颗地松动时，你还会认为这样的治疗计划会给患者和医生本人带来任何好处吗？患者会对牙周病的治疗失去信心，从而延误治疗的时机，最终有可能发展为全口的重度牙周炎。说服一个对牙周病毫无了解的患者，使其明白牙周病的发病原理并接受系统的牙周治疗，或许

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

会耗费医生很多时间且需要极大的耐心，但这正是一位牙周科医生在接诊每一位牙周病初诊患者时，最应该做的。牙周病的治疗，是从全身到局部，从一个阶段到下一个阶段的延续，是一个系统的治疗。所以，整体的、系统的观点，是每一位医生在开展牙周病治疗之前，应该明确的观点。

（二）两者互动：患者和医生的互动

患者能否接受医生的牙周系统治疗的计划，除了患者本身对自己健康的重视程度、经济能力、依从性等原因外，医生和患者的沟通也有很大关系。从医生的角度来说，如何用浅显的话语，让患者在最短时间内明白牙周病的病因和治疗的原理，并引起患者一定程度的重视，接受长期保健的观点，是有很大学问的。沟通做得好，可以大大提高患者的依从性和主动性，帮助患者从心理上首先战胜疾病。如何使医生的建议更容易令患者接受？牙周病的病情，如何令患者重视？如何令更多的轻中度的患者接受基础治疗和长期复查，避免发展成重度牙周病患者？在基础治疗期间和以后的维护期，如何让患者把保持口腔卫生放在第一位，积极主动地维护口腔卫生？在和患者沟通的过程中，牙周科医生，从某方面来说，同时也是一位心理医生，纠正患者根深蒂固的错误观念，帮助患者建立正确的保健意识，鼓励患者积极地面对疾病，督促患者认真地维护自己的口腔卫生，从而令患者从心理上和身体上都能够更健康。临床工作中发现，依从性好的患者，治疗和维护的效果比依从性差的患者好；依从性好而且在治疗中表现出主动性较高的患者，治疗和维护的效果最好。患者的主动性表现在哪里？举个例子：治疗期间，医生会针对患者的口腔卫生保持的情况给予评价并指出不足，再给予具体改进的建议。主动性较高的患者，常常会提出自己的问题，他们会比其他患者更能观察到自己口腔卫生保持的程度，更快掌握一些评定标准，更多地主动向医生提出自己认为需要改进的问题。一个主动性不高的患者，常常口腔卫生保持得不好还会向医生抱怨："我已经刷得很认真了。"一个主动性高的患者，则会直接问医生："我觉得我下面前牙的内侧刷得不是很理想，你看看我应该怎样改进呢？"很明显，后者能更快掌握正确的刷牙方法并且更有效率。患者的主动性从哪里来？这和患者本身的性格有关系，也和医生的引导很有关系。所以，充分调动起患者的主动性和控制菌斑的欲望，是一个良好的基础治疗开展的关键问题之一。如果医生和患者之间能够达到一个良好的互动，医生给患者专业的治疗计划并实施完善的治疗，患者感受到治疗的效果给生活和健康带来的良好改变，然后更信任医生，更愿意接受治疗并主动长期地进行维护，医生就有机会更进一步地给患者长期的治疗和指导。当每天有效率地维护好口腔卫生和定期复查已经成为了患者生活中不可缺少的一部分的时候，这个牙周治疗的病例，才能算得上是成功的。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（三）三个条件：保持好口腔卫生、接受正规的治疗、长期复查

治疗前和患者的谈话，应该让患者明白，只有同时满足这三个条件，治疗才有意义。

长期保持良好的口腔卫生是预防、治疗和控制牙周病的最大前提。医生有义务而且应该尽力帮助患者明白这个关键问题，且掌握科学的、正确的、有效率的、结合个人特点的控制菌斑的方法。这个良好的口腔卫生习惯，应该是长期的、牢固的，是在脱离医生的监控下也能由患者自己执行的。

接受及时、正规、系统的牙周治疗是获得良好预后的保证。在与患者进行术前谈话时，有些患者会这样问："如果我不做龈下刮治，只是定期洁牙，可以吗?"事实上，这样的做法在现实中确实存在，在一些不具备牙周病治疗手段的医院，医生只能给患者定期洁牙，虽然患者的病情可暂时有所改善，但毫无疑问，牙周病的进程，并不会因此而被阻断。随着时间的推移，患者红肿的牙龈，越来越不能经龈上洁治而改善，牙槽骨吸收、患牙松动，最终只能拔除，我们不得不替这些患者感到惋惜。所以，当患者抱有这样侥幸的心理时，作为专业医生，我们应该持坚决的态度，明确告诉患者正确的观点，用自己的专业知识帮助患者制订出全面的治疗计划；而不是简单地满足患者的短期要求，而忽视治疗的远期疗效。

牙周病的防治，贵在坚持，定期复查、复治是维持牙周病远期疗效的必要条件。在针对患者制订治疗计划时，必须向患者进行长期保健的教育，让患者明白牙周病治疗应注重长期的、总体的疗效，只有坚持长期的维护期治疗，才能巩固治疗效果，防止复发。牙周病治疗的成功与否，不仅在于专科医师的治疗技术，同时患者积极维护口腔卫生，并配合定期的复查、复治也是维持患者牙周健康的关键环节。假设每位牙周专科医生能让自己的 10 位患者接受这个观点，在患者感受到治疗疗效后，再对他身边的最少 10 个人介绍这个观点，这就是 100 个人了，这样扩展下去，会有越来越多的人群接受这个观点，结果可想而知，这是一个良性循环；反之，假如患者只是接受了牙周基础治疗，而没有接受长期复查的观点，病情并没有如预期般得到控制，这会带给患者错误的信息，认为牙周病是不可控制的，以前的辛苦努力是白费了，他将这个错误信息传给他周围的最少 10 个人，这样扩展下去，更多的患者会失去对牙周病治疗的信心，后果不言而喻，这就是恶性循环！所以，请认真地对每一位患者进行口腔卫生宣教，因为，他不但是患者，同时，也是一位转播正确信息的使者。

二、牙周基础治疗的步骤

牙周基础治疗是针对每位牙周病患者的最基本的治疗手段，其目的是消除牙周致病因素，减轻局部炎症，并为进一步的牙周治疗做好准备。牙周基础治疗主

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

要包括以下内容。

（一）口腔卫生宣教

1. 牙周基础治疗的术前谈话

针对每位牙周病患者的术前谈话是向患者解释清楚牙周治疗的目的以及整个牙周治疗的过程，使患者在理解的基础上，接受治疗。在谈话过程中，需要向患者阐述以下几个方面的内容：

（1）首先向患者介绍牙周病的致病因素、发病过程，让患者明白通过治疗和长期保健可以达到什么效果；不经治疗则会导致口臭、牙龈出血、牙龈病理改变（牙龈色泽鲜红或暗红、质地松软脆弱、牙龈形态肿胀、与牙面不再紧贴）、牙周袋形成、牙槽骨吸收以及牙齿松动和移位等后果，最严重的后果就是牙齿脱落。

（2）告之患者控制牙周病应该满足的三个条件：保持良好的口腔卫生、接受正规的治疗、长期复查，缺一不可，让患者明白自己在控制牙周病上应起的作用和对自己应负的责任。

（3）具体分析导致患者发病的原因：全身因素，如抽烟、糖尿病、妊娠等；局部细菌因素，如软垢、牙石、食物嵌塞等。

（4）告之患者近期的术后反应，如牙龈红肿消退后，牙间隙变大，必须使用牙缝刷，术后短期内可能对冷热刺激敏感，松动牙短期内会觉得更松，等等。

（5）告之患者远期预后，牙槽骨不可能生长到正常水平，松动牙不可能完全不松，但是炎症的破坏可以通过治疗和维护来阻断或延缓，牙周的健康和功能将因此而恢复。

（6）患者接受上述观点并要求治疗后，即开始详细地介绍控制菌斑的方法。

2. 教会患者识别菌斑的控制标准

目前，牙菌斑生物膜的新概念认为：牙菌斑是一种细菌性生物膜，为基质包裹的相互粘附或粘附于牙面、牙间或修复体表面的软化而未矿化的细菌性群体，不能被水冲去或漱掉；牙石是一种沉积于牙面或修复体表面的钙化或正在钙化的菌斑及软垢，由唾液或龈沟液中的钙盐逐渐沉积而成，形成后不易除去。菌斑矿化为牙石，而表面粗糙的牙石又为菌斑的继续积聚提供环境。菌斑是牙周病发生的始动因子，菌斑细菌通过毒性产物进入或细菌本身侵入牙周组织，直接破坏牙周组织；或通过抑制宿主的防御功能而引发变态反应等，间接地损害牙周组织。牙石的致病作用主要是由于它表面能形成未矿化的菌斑，可刺激牙龈造成炎症，加之牙石本身坚硬粗糙，对牙龈有机械刺激；牙石的多孔结构也容易吸附大量的细菌毒素，同时牙石也妨碍正常的刷牙。因此，菌斑和牙石都能致病，其中菌斑比牙石更为重要，如无牙石，单纯菌斑就可造成牙龈炎或牙周炎。预防菌斑的形成和矿化，就能预防牙石的形成。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

在患者每一次来复查时，医生首先要检查的就是患者菌斑控制的程度，请注意，这点十分重要，因为医生对口腔卫生的重视程度，决定了患者对口腔卫生的重视程度。患者坐下来，医生应该第一时间检查患者菌斑控制的程度，第一时间向患者询问正确刷牙的掌握情况和有无执行中的难题。由于每一位患者口腔内的具体情况千差万别，如牙齿排列整齐与否、牙面光滑与否、舌体大小、下后牙有无舌倾、有无充填物悬突、牙间隙大小程度等，都会导致每位患者的清洁难易不一。针对每一位患者的具体问题，医生都应该仔细分析并给予有针对性的指导，为患者提出具体的难点和需要改进的地方，而不能笼统地、机械地在模型上示范。在每一次复查中，医生都将菌斑控制的问题放在首位，多次以后，就会给患者留下深刻的印象，对患者有潜移默化的影响，令患者更加重视保持口腔卫生。对口腔卫生保持得好的患者，医生要及时鼓励，增强患者治疗的主动性和长期坚持的信心。

最直接有效的判断菌斑多少和分布部位的方法，是使用菌斑显示片。患者在家将片剂嚼碎，通过镜子即可观察到着色的菌斑部位。没有菌斑显示片的，可以直接教患者观察软垢。软垢常在菌斑的表面形成，它们的主要致病成分都是细菌及其产物，故近年来不再严格区分软垢和菌斑。软垢通常沉积在牙面的颈 1/3 区域，或在邻面及错位牙不易清洁的区域，不需涂布菌斑显示剂，肉眼便直接可见。教育患者辨认附着在牙面上粘糊糊的软垢，对比清洁做得比较好的牙面或用超声波洁牙机替患者清洁掉软垢的光洁牙面，两者的强烈对比，可令患者掌握这两个词：牙面“粘糊糊的”和“光洁的”，这就是口腔卫生好和不好的标准。

3. 菌斑控制的方法

刷牙是自我清洁菌斑的主要手段。应向患者强调刷牙的清洁效率而不是次数，饭后刷牙尤为重要。有不少患者提出他已经很认真地每天刷 3 次牙，效果仍不理想，表现出对长期控制菌斑缺乏耐心和信心。这时医生应仔细询问患者具体刷牙的习惯和方法，工具的挑选，结合患者口内情况给出具体的改善方案。如果是未经治疗的患者提出这样的问题，这就是一个让患者接受治疗的最好时机。因为在龈上和龈下牙石还未经治疗去除，牙龈红肿、出血指数还很高的情况下，是根本不可能通过刷牙达到一个很好的清洁的。患者明白了这点，就会很积极地接受治疗，同时享受治疗后清洁口腔的乐趣。

牙刷应挑选头部较小的，利于在口腔内转动，刷毛应偏软，排列成高低锯齿状，便于伸展到各个缝隙内，达到更有效的清洁。电动牙刷相对手动牙刷成本高，但是启动后刷毛束能自动颤动，清洁效率相对会高。对于经过多次教育仍然不能提高清洁效率的患者，若经济条件许可，可以建议使用电动牙刷。

刷牙的方法主要有水平颤动法（bass 法）和竖转动法（rolling 法）。为了达到较高效率地清除龈沟附近和邻间隙的菌斑，而又不至于容易损伤到牙龈或造成

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

颈部楔状缺损，两种方法应该综合运用。在向患者介绍刷牙方法时，医生可以用一个上下牙颌的模型来演示。具体步骤如下（图 4－1 ～ 图 4－8）：①将刷头放于牙颈部，刷毛与牙面成 45°角，轻轻加压，使刷毛充分伸展到龈缘颌及邻面，并在原位轻轻颤动，颤动的位移不能超过 1mm。②转动牙刷，使刷毛由龈缘刷向𬌗面方向，即刷上牙时刷毛顺着牙间隙向下刷，刷下牙时刷毛顺着牙间隙向上刷。每个部位转刷 5 ～ 6 次，然后移动牙刷的位置，每次移动牙刷的位置时，应有适当的重叠，以免遗漏牙面。

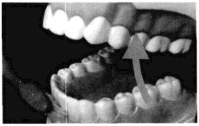


图 4－1　下前牙唇侧，由下往上刷

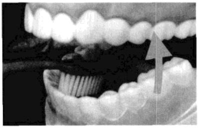


图 4－2　下前牙舌侧，由下往上刷

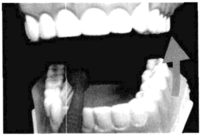


图 4－3　下后牙舌侧，由下往上刷

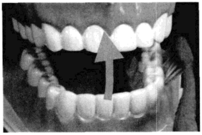


图 4－4　下后牙颊侧，由下往上刷

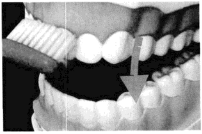
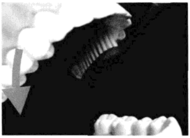


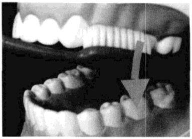
图 4－5　上前牙唇侧，由上往下刷



图 4－6　上前牙腭侧，由上往下刷

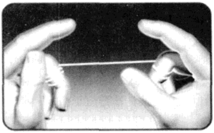
公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

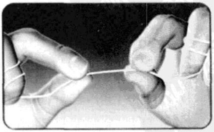

图 4－7　上后牙腭侧，由上往下刷


图 4－8　上后牙颊侧，由上往下刷

对于牙周病的患者，单纯依靠普通牙刷是远远达不到控制菌斑的要求的，必须辅以牙线及牙间隙刷等，才能彻底清除菌斑。牙线适用于牙间乳头无明显退缩的牙间隙，即健康人群也应该将牙线列入日常清洁的常用工具。目前，越来越多的人知道牙线的存在并使用，很多商家也常规销售各个品牌的牙线。但是，对于大部分牙周病患者来说，牙龈退缩引起牙间隙不同程度增大，只有使用牙缝刷，才能有效地清除邻间隙的菌斑。牙缝刷操作简便，便于掌握，且有不同的型号，适用于不同大小的牙间隙，可以大大提高牙周病患者的清洁效率，节省时间，对比牙线，清洁效率更高，更容易长期坚持。可惜的是，目前市面上卖牙间隙刷的商家很少，刷头的型号也不全，特别是牙间隙相对较小的患者，很难买到适合自己型号的牙缝刷。医生在开展牙周治疗前，要考虑到这个问题，如果患者根本没有可能买到牙间隙刷，那么清除菌斑的效率和长期保持良好口腔卫生的习惯可能会大打折扣。建议医生可以联系一些有牙间隙刷的厂家或代理，告诉他们牙周病患者这个巨大的、潜在的购买人群，鼓励他们进入医院周围的市场，为开展长期的、正规的牙周病治疗创造客观条件。

牙线的使用方法（图 4－9 ～ 图 4－12）：①取一段长 15 ～ 20mm 的牙线，两端打结形成一个圈，或两端分别缠在手指上。②用双手的拇指和无名指将线绷紧，作颊舌向拉锯式，轻轻从𬌗面通过接触点。③将牙线紧贴一侧的牙颈部，成 C 形包绕牙面，由龈沟向切（𬌗）方向移动，以“刮除”牙邻面的菌斑，每个邻面重复 3 ～ 4 次。④重复③步骤，清洁另一侧的牙面，如此类推，将全口牙齿的邻面菌斑彻底清除，包括最后一个磨牙的远中面。每清除完一个区域的菌斑，要用清水漱口。


图 4－9


图 4－10

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

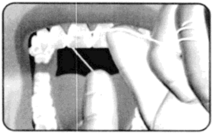


图 4－11

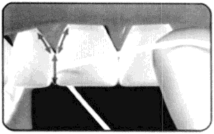


图 4－12

（图 4－9 ～ 图 4－12 来自 www. or alb. com）

牙缝刷的使用（图 4－13 ～ 图 4－14）：牙间隙刷的刷头与刷柄成差不多 90°，非常有利于进入邻间隙，操作简单，易于掌握和长期坚持。特别要向患者强调，牙缝刷的使用，必须是分别从唇颊侧和舌腭侧两个方向进入邻间隙使用。邻间隙，表现为三角形，底边为牙龈，相邻两牙的邻面构成侧边。①使用牙间隙刷时，先从唇颊侧方向进入，刷头紧靠牙龈构成的三角形底边，向切𬌗方向来回移动，仔细清理三角形的两个侧边，目的是将相邻两牙邻面的菌斑清除干净。②取出牙间隙刷，观察刷头上有无白色的软垢附着，如果有，证明还没清除干净，用清水冲洗掉软垢，再从相同方向重复，直到刷头取出后，上面没有附着软垢为止。③从舌腭侧进入，重复刚才的步骤。

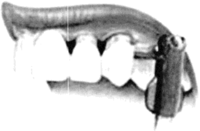


图 4－13

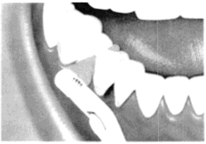


图 4－14

（图 4－13 ～ 图 4－14 来自 www. oralb. com）

（二）龈上洁治术

龈上洁治术是用洁治器械去除龈上牙石、菌斑和色迹，并磨光牙面，以延迟菌斑和牙石再沉积。洁治术是去除龈上牙石和龈上菌斑最有效的方法，是治疗牙龈炎的方法，更是牙周炎治疗最基础的一步，也是牙周维护治疗的主要内容。

洁治器械分手用洁治器械和超声波洁治器，超声波洁治器由于高效、省时省力，目前临床上较多使用。

超声波洁治术，其原理是通过工作头的高频震荡来除去牙石。在使用中，应

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

该特别注意以下两点：第一，注意根据牙石的厚薄大小和硬度来选择工作强度，以免在釉质上造成不必要的刻痕。工作时，以握笔式握持，将工作头的前端部分轻轻与牙面平行或<15°角在牙石的下方来回移动，利用超声振动击碎并震落牙石。工作尖只能在牙石或烟斑上来回震击，不能直接在釉质或牙骨质表面反复操作，否则会在牙面上留下扫描电镜下可见的刻痕。第二，由于洁治后牙面较粗糙且或多或少会有刻痕，洁治后必须要抛光。牙龈红肿的牙周病患者，可暂时不抛光，在龈下刮治疗程结束后抛光。抛光用低速手机，装上抛光杯轮，工作时蘸上抛光膏作为介质，稍施压力，使抛光杯的橡皮片边缘深入邻面和龈缘下。经过抛光，牙面光洁，同时细小的色素可以去掉，更美观，最重要的是菌斑和牙石不易再堆积。不少患者因为缺乏医学知识，会拒绝抛光，认为没有必要。此时医生有义务将抛光的益处和必要性向患者讲明。

（三）龈下刮治术和根面平整术

牙周治疗的历史，可追溯到古代。唐代和中世纪的阿拉伯医书中，就有用器械刮除牙石的描述。18世纪，被誉为牙科之父的法国牙医 Fauchard 于 1728 年出版了《外科牙医学》（The Surgeon Dentist），奠定了牙科作为一门临床学科的基础。该书有专门章节描述用各种器械刮除牙石的步骤，以及保护牙齿和牙龈的方法等，包括洁治术、牙龈切除术、牙周敷料及预防方法等。现代牙周病学经过多个时期的发展，不断地修整和更新，牙周治疗的目标，也从口腔局部扩大到全身。2007 年在第七届亚太牙周病学协会学术会议暨全国第八次牙周病学学术会议上，与会代表取得了基本共识——牙周炎作为慢性感染所致的炎症反应已成为全身多种疾病的危险因素。

龈下刮治术（subgingival scaling）是牙周基础治疗期间最核心的治疗手段，目前和根面平整术（root planing）的概念不再区分开来。它指用比较精细的龈下刮治器刮除位于牙周袋内根面上的牙石和菌斑。牙周病患者，只有经过龈下刮治术，才能明显消除牙龈炎症，减少牙周袋深度和附着丧失水平。经过大多数学者的研究和临床医生的实践表明，经过龈下刮治术后，龈下菌群的结构发生很大的变化，细菌的数量明显减小。临床上可见牙龈炎症消退，探诊出血减少或消失，深牙周袋变浅的效果尤为显著。而只经过龈上洁治、未经龈下刮治或刮治不彻底，炎症虽有一定程度的减轻，但牙周袋深部的炎症仍得不到控制，各项临床指标改善不明显，组织破坏仍在继续进行。

1. 龈下刮治和根面平整术的要点

龈下刮治术和根面平整术的要点总结起来，可以用以下六点来概括：①一个法宝：牙周探针。②两个系统：手用器械和超声器械交替进行，各司其职，互补不足。③三手准备：全身状况，局部炎症程度，心理接受方面。④四把器械：Gracey 刮治器#5/6，#7/8，#11/12，#13/14。⑤五个指标：PD，BI，松动度，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

FI，龈缘—CEJ（釉牙骨质界）距离。⑥六个位点：唇颊侧（近中、中央、远中），舌腭侧（近中、中央、远中）。

（1）一个法宝：牙周探针。

牙周探针，是开展牙周基础治疗必不可少的一种器械，无论是在检查中或者治疗期，还是维护期，都发挥很重要的作用。可以说，没有牙周探针，就根本不可能开展牙周基础治疗，绝对不能用普通的牙科探针来取代。

牙周探诊需要用牙周探针来完成，牙周探针为钝头，尖端逐渐变细，利于插入牙周袋而不对组织造成创伤，探针上的刻度，有利于牙周炎的快速诊断和了解患牙的各个位点探诊深度和附着丧失水平。如图 4 – 15 和图 4 – 16 所示。

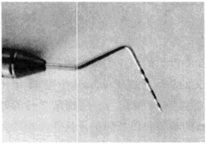


图 4 – 15



图 4 – 16

用牙周探针进行快速诊断：对于初诊的患者，经龈上洁治一周后，用牙周探针初步测量，对患者的牙周病水平做一个快速的评估，只要发现存在大于 4mm 的牙周袋，即表明患者应该接受龈下刮治，可转入下一个阶段——拍 X – ray 了解牙槽骨水平及全口牙周详细探诊，记录各临床指标。

与牙周探针有关的临床指标：除了探诊深度 PD 外，还有出血指数 BI、根分叉病变分度 FI、龈缘—CEJ（釉牙骨质界）距离，均可用牙周探针探查和测量得到，甚至松动度，也可以用牙周探针的手柄部分测得，而不需更换器械。

牙周探针在探诊时的使用技巧：在探诊时，支点要稳，力度以 20 ～ 25g 的探诊压力为宜，既探测到实际深度，又不致使患者疼痛或损伤。

在龈下刮治的过程中，用牙周探针来探查龈下牙石的分布和大小、数量，探查刮治后牙石是否刮干净，根面是否平整。在维护期，用牙周探针检查牙周炎控制的程度，若有探诊深度大于 5mm 且探诊出血，则需进一步治疗，如再刮治、手术等。

（2）两个系统：手用器械和超声器械交替进行，各司其职，互补不足。

众所周知，手用刮治器在龈下刮治的过程中起着非常重要的作用，它的工作端比较精细，对不同的位点有不同的对应型号，可以进入深牙周袋内，是刮除龈下牙石的主要力量。但是，仅仅刮除牙石是不够的，事实上也不可能在肉眼不能

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

直视的情况下将所有的牙石刮除干净，不可能达到根面的完全光滑坚硬，故此需要借助超声波器械对牙周袋的空化清洗作用，破坏龈下菌斑的生物膜和龈下细菌生存的微环境，使袋内的细菌数量明显减少，阻止细菌继续对牙周组织的破坏，促进修复。因此在龈下刮治术的过程中，手用刮治器和超声波工作头要反复交替使用，将超声波工作头深入牙周袋内反复进行冲洗震荡，不但可将手用器械刮除的牙石碎片、肉芽组织碎屑清理出来，更重要的是，我们肉眼看不到的效果——破坏龈下菌斑的生物膜。近年来，学者们对超声器械和手用器械进行龈下刮治的临床疗效进行了大量研究。大多数学者的研究结果表明，超声器械在根分叉区的刮治上，比手用器械有优势；而在非根分叉区，两者的疗效无显著性差异，但是超声器械可以相对缩短刮治的时间，并且它的超声空化作用，在牙周袋深部可以破坏生物膜的生长环境。

目前，一些国外的品牌已经生产出了专用的龈下超声波治疗仪，它们的工作头和我们平时使用的龈上洁治器的工作头有很大的不同，可以更紧贴根面，减小创伤。使用龈下超声波治疗仪当然可以相对省时省力，但是工作头磨耗较快，要保持一定的工作效率，必须经常购买新的工作头，这样投入的成本就比较大。故此，超声波龈下治疗仪还不能完全取代手用器械，建议两者联合使用，提高工作效率的同时保证治疗效果。

（3）三手准备：全身状况、局部炎症程度、心理接受方面。

在局部的龈下刮治术开始之前，要做好三手准备：

全身情况是否允许开始局部治疗？①吸烟者是否已经开始着手戒烟或控制吸烟量？②糖尿病患者餐后血糖能否比较稳定控制在 8 mmol/L 以下？③心血管疾病患者是否经心血管专科医生确定能够耐受龈下刮治术？④有慢性肝炎者，肝功能是否正常？凝血功能是否受到影响？⑤除了上述全身因素，有无其他全身疾病影响不能耐受龈下刮治术？⑥龈下刮治术需要在局部麻醉下完成，患者有否不能接受局部麻醉的因素？如空腹，高血压未经控制，麻醉药过敏等。⑦女性患者建议避开月经期，特别是牙龈特别红肿，估计术中出血较多的女性患者。

局部炎症程度是否控制到一定程度，达到开始进行龈下刮治的要求？①是否已经完成全口龈上洁治术？除非特殊情况，否则一般建议全口龈上洁治术一周后，开始龈下刮治术。龈上洁治一周后，是开始龈下刮治的最好时机，此时牙龈的炎症可以部分地减轻，红肿的牙龈一定程度地消退，使牙周袋略变浅，根面的部分龈下牙石将会暴露，有利于进一步检查和刮治，且出血也会减少，为完成彻底的龈下刮治创造条件，患者的术后不适感也会较小。②是否经过初步的口腔卫生宣教，初步掌握菌斑控制的方法？特别是对于初诊时口腔卫生特别差，软垢覆盖牙面的患者，假如经过口腔卫生宣教和全口龈上洁治，菌斑控制仍无改善的话，开始龈下刮治是毫无意义的，不用说长期疗效，就是短期的术后疗效也肯定

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

不会好。③牙周脓肿是否得到控制？全口龈上洁治后，牙周袋口收紧，在没有进行龈下刮治之前，容易形成牙周脓肿；或者有的患者本身就是长期反复发作牙周脓肿的。在开始龈下刮治之前，要检查口内有无牙周脓肿。假如牙周袋里只是探诊后才有少量脓液从龈沟溢出，则属于Ⅰ度溢脓的范围，无肿胀无自觉症状，不影响龈下刮治术的进行。如果已经发生牙周脓肿，就需要先控制急性炎症，待下次复诊脓肿消退后，再开始该患牙所在象限的龈下刮治术。毕竟龈下刮治术是有创伤的，有的患者术后会有一过性的菌血症，故此不应该在急性炎症期进行，以免加重局部和全身的术后反应。

心理接受方面：经过术前谈话和口腔卫生宣教，患者是否已经理解并主动要求治疗，有主观意愿努力加强自己的口腔卫生？患者有没有做好长期复查的准备？或者患者不能接受牙龈消肿后露出的牙间隙，或是不愿意负担长期复查的费用和时间。在牙周病的长期疗效上，患者的努力起很大的作用，编者在临床上见过不到一年的时间，病情就复发得和治疗前一样，沉积大量牙石，牙龈红肿深袋溢脓的患者，依从性这样差的患者，其实并不应纳入牙周治疗的适应症当中。

（4）四把器械：Gracey 刮治器 #5/6，#7/8，#11/12，#13/14。

目前国际上使用得最普遍的手用龈下刮治器是 Gracey 刮治器，它为不同的牙齿、不同的牙面形状，设计成不同的型号，一般以下四种型号即可满足全口各区域的需要：#5/6，适用于前牙和尖牙的各个面；#7/8，适用于前磨牙和磨牙的颊舌面；#11/12，适用于前磨牙和磨牙的近中面；#13/14 适用于前磨牙和磨牙的远中面。

操作要点：①认清工作刃，长而凸的外侧切刃缘是工作刃缘。可用右手持刮治器，将工作端最末端垂直于左手无名指被的水平面，可观察到倾斜向下（向无名指指被）的一侧即是工作刃缘。②由于操作在牙周袋内进行，肉眼不能直视，故操作前应该用牙周探针仔细探查牙周袋，探明牙周袋形态、深度、龈下牙石的分布和数量。做到心中有数才开始刮治，这样才能提高效率，减小创伤。③用改良握笔式握持刮治器，使用稳妥的支点，支点不能选择在松动的患牙上或湿滑的软组织上。④刮治的时候，工作端的最下一段，要与牙长轴平行。刮的幅度要小，紧贴牙石下部，避免在牙石表面滑动，这样将厚的牙石刮成薄的牙石后，就很难再将其刮下来。每刮一下要与前一下有所重叠，以免遗漏。⑤为了避免频繁更换器械和变动患者的体位和遗漏牙位，龈下刮治可建议按这样的顺序进行（以Ⅰ区为例）：使用#13/14，从 17 颊侧远中开始—16 颊侧远中—15 颊侧远中—14 颊侧远中结束；再换#11/12，从 14 颊侧近中开始—15 颊侧近中—16 颊侧近中—17 颊侧近中结束；换#7/8，从 17 颊侧开始—16 颊侧—15 颊侧—14 颊侧结束。改变患者体位和头位，对 17，16，15，14 的腭侧用同样的方法和顺序进行刮治。最后使用#5/6，完成 11，12，13 各个面的刮治。选择从后牙开始，是

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

因为一般情况下，后牙操作的难度较前牙更大，需要患者的张口等配合较前牙更多。⑥在刮治完成一侧及全部完成后，均要用牙周探针仔细探查牙石有无刮干净，根面是否平整，再按探查的结果重复上述刮治过程。⑦整个龈下刮治术期间，要反复地用超声波工作头深入牙周袋内进行冲洗，震荡。其起的重要作用前面已经讨论过，这里不再重复。⑧刮治完成后，用双氧水冲洗牙周袋，可冲出肉芽组织的碎片，杀灭厌氧菌。轻压袋壁使贴复牙根面，根据牙周袋的深度和炎症程度，可选择给牙周袋上碘甘油或抗生素缓释软膏。⑨术后可视情况给予漱口水及口服抗生素预防术后感染和减轻术后反应，隔一周再进行下一个区域或对侧半口的龈下刮治。

（5）五项指标：PD、BI、松动度、FI、龈缘—CEJ（釉牙骨质界）距离。

临床检查和复查时，以下这五项指标最重要，要仔细观察并记录。

PD（probing depth），探诊深度，即用牙周探针测量龈缘到袋底的深度，研究表明轻柔的探诊压力也会使探针穿透部分结合上皮，使探诊深度略大于组织学的真正深度。

BI（bleeding index），指主要根据牙龈的色、形和用牙周探针探诊后牙龈的反应来分度，区分牙龈的炎症水平。可在测量探诊深度后记录。BI 以 0 ～ 5 级记分，记分标准如下：0 = 龈缘和龈乳头外形健康，轻探龈沟后不出血。1 = 龈缘和龈乳头呈轻度炎症，轻探龈沟后不出血。2 = 牙龈呈轻度炎症，有颜色改变，探诊后点状出血。3 = 牙龈呈轻度炎症，有颜色改变和轻度水肿，探诊后出血，血在龈沟内扩延，即线状出血。4 = 牙龈呈中度炎症，探诊后出血，血溢出龈沟。5 = 牙龈有色的改变，明显肿胀，有时有溃疡，探诊后出血或有自发性出血。

松动度，可用牙周探针的手柄端来记录，Ⅰ度为颊舌方向松动，Ⅱ度为颊舌方向和近远中方向松动，Ⅲ度为颊舌方向、近远中方向和垂直方向均松动。

FI（furcation involvement），根分叉病变，指牙周炎的病变波及多根牙的根分叉区，可发生于任何类型的牙周炎。根分叉病变主要根据探诊和 X－ray 影像来判断病变的程度。临床上常用 Glickman 分类法，此法有利于指导治疗和判断预后。Ⅰ度病变属于早期病变，从牙周袋内已能探到根分叉的外形，但尚不能水平探入根分叉内，牙周袋属于骨上袋。通常 X－ray 看不到改变。Ⅱ度病变在多根牙的一个或一个以上的根分叉区有骨吸收，但彼此尚未相通，用牙周探针可从水平方向不同深度进入根分叉区。由于投照角度、组织影像重叠以及骨质破坏形态复杂，故 X－ray 通常只显示根分叉区的牙周膜增宽，或骨质密度有小范围的降低，可伴垂直型骨吸收。Ⅲ度病变根分叉区的牙槽骨全部吸收，形成贯通性病变，牙周探针能水平通过根分叉区，但它仍被牙周袋软组织覆盖而未直接暴露于口腔。下颌磨牙的Ⅲ度根分叉病变 X－ray 上可见完全的透影区，但有时会因牙根靠近外斜线或与外斜线重叠而使病变不明显，可伴垂直型骨吸收。Ⅳ度病变根

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

间骨骼完全破坏，牙龈退缩使病变的根分叉区完全开放而能直视。X－ray 所见与Ⅲ度病变相似。

龈缘—CEJ（釉牙骨质界）距离，测量龈缘—CEJ 距离目的是为了与探诊深度结合，计算附着丧失（attachment loss，AL），AL 能较客观地反映牙周组织的破坏程度。PD 减去龈缘—CEJ 距离，即得出 AL，若 AL＝0，则说明无附着丧失；若牙龈退缩，使龈缘位于釉牙骨质界的根方，则 PD 加上龈缘—CEJ 距离，即得出 AL。

在进行全口龈下刮治前，详细记录每个患牙的这五项指标，由医生测量，助手记录，从右上后牙开始，按一定顺序记录，完成Ⅰ区后，再依次完成Ⅱ区、Ⅲ区、Ⅳ区。详细的记录可作为判断炎症水平的依据、制定治疗计划的参考、进行龈下刮治时的指导和日后复查时的对照。基础治疗完成一个月后，复查，再次记录这五项指标，可以判断牙周炎控制的情况，确定复查的间隔期和作为复治的参考指标。复查时在龈上菌斑控制较好的前提下，若探诊深度仍大于 5mm，且探诊出血，则需进一步治疗，如再刮治、手术或使用药物等。如果患者龈上菌斑控制不佳，进行任何再治疗都是无意义的，而应先教育患者继续改善口腔卫生，直到达到良好的龈上菌斑控制，才能考虑再刮治、手术等治疗。

（6）六个位点：唇颊侧（近中、中央、远中），舌腭侧（近中、中央、远中）。

记录探诊深度时，每个牙要记录 6 个位点的探诊深度，才能反映出牙周袋在牙面的位置及形态。测量时，牙周探针针尖应紧贴牙面，探针应与牙的长轴平行，但在邻面，邻面袋最深处常在龈谷处，为了避开邻面接触区的阻挡，可允许探针紧靠接触点并向邻面中央略微倾斜，这样才能探到邻面袋的最深处。

2. 龈下刮治和根面平整术的步骤

（1）局部消毒：1% 双氧水含漱一分钟，安尔碘消毒液消毒术区。

（2）局部麻醉：推荐使用含肾上腺素的盐酸阿替卡因和专用的注射器，达到无痛治疗。可根据病情需要选择一次做一个区或两个区的龈下刮治。

（3）用超声波工作头清除较浅的大块龈下牙石。

（4）用牙周探针探查牙周袋内龈下牙石的分布、数量，同时参考之前记录的五项指标，做到开始每个牙的刮治前都心中有数，刮治时有的放矢。

（5）按顺序依次使用各型号的 Gracey 刮治器，刮除龈下牙石。

（6）反复用超声波工作头在牙周袋内清洗、震荡，冲洗出肉芽、牙石碎片，清除龈下菌斑的生物膜。

（7）双氧水冲洗，牙周袋局部上碘甘油或抗生素缓释软膏。

（8）轻压袋壁使贴复牙根面，必要时缝合龈乳头或上牙周塞治剂。

（9）糖尿病的患者，一般常规给口服抗生素和漱口水。普通患者，第一次

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

刮治时可给予口服抗生素和漱口水，复诊刮治视情况给予口服抗生素和漱口水或只给予漱口水。

三、牙周基础治疗的维护

研究表明，控制龈上菌斑对获得近期和长期疗效，防止复发具有极其重要的作用。因此，基础治疗结束后，维护期应立即开始。根据患者余留牙的病情和菌斑控制的好坏，确定复查的间隔时间。治疗刚结束时，1～2个月复查一次，慢慢延长至3～6个月复查一次，终身复查。复查时根据发现的问题，制订并实施复治的计划，还要针对患者在口腔卫生保健中存在的问题给予指导。

参考文献

[1] 曹采方．牙周病学．北京：人民卫生出版社，2003.

[2] Koshy G，Corbet E F，Ishikawa I. A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy-prevention of reinfection from bacterial reservoirs. Periodontol，2004，36（5）：166－178.

[3] Drisko C H. Nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000，2001，25：77－88.

[4] Armitage G C. The complete periodontal examination. Periodontol 2000，2004，34：22.

[5] Greenstein G. Periodontal diseases are curable. J Periodontol，2002，73（8）：950－953.

[6] Jill S，Nield G. Fundamentals of Periodontal Instrumentation. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins，2000.

[7] Pierre B，Giovannoli J L. Patient profile and decision-making in periodontal practice. Periodontol，2004，36：27－34.

[8] 李龙，刘典恩，刘发明．牙周病诊治思维刍议．医学与哲学：临床决策论坛版，2006（7）：46－47.

[9] 徐琛蓉．牙周炎的阻断治疗．国外医学：口腔医学分册，2002（2）：75－77.

[10] 唐明．牙周细菌的耐药性及其机制．牙体牙髓牙周病学杂志，2002（2）：104－108.

[11] 孟焕新．规范化诊治牙周病应列为口腔医疗工作的首位．中国实用口腔科杂志，2008（7）：385－386.

[12] Walker C，Thomas J，Nango S，et al. Long-term treatment with subantimicro-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

bial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. J Periodontol, 2000, 71 (9): 1465 – 1471.

[13] Sculean A, Windisch P, Chiantella G C. Human histologic evaluation of an intrabony defect treated with enamel matrix derivative xenograft, and GTR. Int J Periodontics Restorative Dent, 2004, 24 (3): 326 – 333.

[14] 宋琛珉，白苓，范亚贤，等．一次与分次完成牙周基础治疗的微生物学比较研究．北京口腔医学，2007 (5): 261 – 264.

[15] Farman M, Joshi R I. Full-mouth treatment versus quadrant root surface debridement in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review. Br Dent J, 2008, 205 (9): 496 – 497.

[16] Apatzidou D A, Kinane D F. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. J Clin Periodontol, 2004, 31 (3): 152 – 159.

[17] 张封媛，李曙南，赵敏越．一次完成与传统牙周基础治疗的患者满意度比较．中国医药指南，2009 (15): 41, 149.

[18] Newman M G, Takei H H, Carranza F A. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. London: W. B. Saunders Company, 2002: 503 – 506.

[19] 和璐，曹采方．牙周临床治疗：Ⅵ．牙周病药物治疗的理念．中华口腔医学杂志，2005 (6): 523 – 525.

[20] 胡文杰，曹采方．牙周临床治疗：Ⅴ．牙周医学．中华口腔医学杂志，2005 (5): 434 – 436.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第二节
引导牙周组织再生术

牙周病治疗的目的是为了恢复正常牙周组织的结构关系和功能，获得牙周组织的完全修复再生。牙周组织的再生是一个十分复杂的过程，它包括软组织、上皮、硬组织的再生和功能重建，使患牙牙周有新的牙槽骨组织、新的牙骨质和牙周膜的形成。牙周基础治疗能够控制炎症并消除炎症所导致的不适等症状，使牙周破坏停止，但是，并不能达到真正的牙周修复，如何获得牙周组织结构和功能的重建，即牙周组织的再生，是牙周病研究领域的重要课题。

一、引导组织再生术的产生

早在 1957 年，Murray 等人在狗髂骨的缺损上覆盖塑料网架，缺损内形成了大量的新生骨；1962 年 Melcher 等在鼠下颌骨孔上覆盖醋酸纤维素膜，形成了类似的结果，从此在医学领域有了一项新的技术，当时被称为屏障膜技术（barrier membrane technique，BMT）。1982 年 Nyman 等第一次把屏障膜技术用于牙周病的治疗获得成功，并提出了引导组织再生（guided tissue regeneration，GTR）的概念，其机理是利用膜的机械屏障作用，将 GTR 膜置于龈瓣与根面之间，在牙周骨丧失部位形成隔绝牙龈上皮及周围结缔组织，并有利于牙周韧带细胞自由迁移分化、增殖的相对的空间，引导具有形成新附着能力的牙周韧带细胞在愈合过程中沿根面生长，重新形成牙骨质、牙槽骨以及附着于二者之间的牙周韧带，建立新附着。GTR 技术的目的是恢复在牙周病期间损伤的牙周组织，随着 GTR 技术的不断成熟和发展，目前已得到了学者们的普遍认同，成为牙周病治疗的一项常用手段，1996 年牙周病世界专题研讨会正式确定：GTR 技术是根据不同的组织反应，利用屏障膜阻止上皮及牙龈真皮层与牙根接触，使丧失的牙周组织再生，即牙齿支持组织，包括牙槽骨、牙周韧带和牙骨质的再生。

二、引导组织再生术的生物学基础

牙周治疗后组织的愈合情况取决于首先附着到根面的细胞类型，传统的牙周

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

治疗后，生长最快的是牙龈结合上皮细胞，它的生长形成长结合上皮贴附于根面，阻止了牙周膜细胞对根面的附着，不利于牙周组织重建。只有来源于牙周膜的牙周前体细胞才具有形成牙骨质、牙槽骨和牙周膜的能力。因此，引导组织再生技术的生物学基础就在于：利用牙周创伤愈合过程中的竞争性抑制原理，在组织瓣和牙根面之间放置屏障膜，一方面保护和引导具有再生潜力的牙周膜细胞冠向增殖、分化，在根面重建功能性牙周附着结构；另一方面又抑制生长较快的结合上皮进入根面。

放置屏障膜的作用在于：①屏障膜能够保护组织创面及其血凝块，保持血肿作为再生的结构基础；②保持骨组织再生空间，对抗表面软组织压力；③阻隔上皮和结缔组织长入创面；④膜设计微孔状，有利于营养供给而隔绝与再生无关的细胞介入；⑤诱导创面成骨活动的进行，增加骨祖细胞密度及 BMP 等成骨因子浓度；⑥产生平板效应促进表面组织的愈合，从而诱导和促进早期愈合。

三、引导组织再生术的适应症

引导牙周组织再生术的适应症包括：①窄而深的骨内袋。三壁骨袋因牙周膜韧带细胞来源丰富，且有供牙周韧带细胞生长的空间，故手术效果最好。窄而深的二壁骨袋手术效果次之。②Ⅱ度根分叉病变，强调要有足够的牙龈高度完全覆盖术区。临床疗效观察，下颌磨牙的Ⅱ度根分叉病变手术效果最好。③仅涉及唇面的牙龈退缩，邻面无牙槽骨吸收且龈乳头完好。Naoshi Sato 将 GTR 的适应症总结为一句话：为了 GTR 能取得最好的效果，所选择的病例应该是牙龈退缩最少、牙间龈乳头丧失最少的垂直性骨缺损，以及根分叉暴露最少的根分叉病变。

吸烟的患者，会影响预后，手术效果差，对于将吸烟的患者纳入手术范围应该慎重考虑。

四、引导组织再生术的手术步骤

（1）局部麻醉，消毒。局部麻醉时注意龈缘和龈乳头处不要过度浸润，以减轻边缘组织的局部缺血。患者口内安尔碘含漱 1 min 后，口内和口周常规消毒。

（2）切口，包括沟内切口和连接沟内切口的邻面切口，要尽可能多地保留牙龈组织。

（3）翻瓣：翻起粘骨膜瓣，以充分暴露骨缺损和邻近骨质 3 ～ 4 mm 为宜。

（4）根面和骨面的处理。彻底刮除骨缺损区所有的肉芽组织；彻底刮除根面牙石，根面抛光，用盐酸四环素处理根面 5 min；用球转穿透骨皮质表面，直达松质骨，以促进骨面血凝块的形成。

（5）膜的选择和放置。根据骨缺损的形态选择合适形状的膜，裁剪至适宜

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

的大小，膜应覆盖全部骨缺损，并超过骨缺损边缘最少 2mm。膜应与缺损周围组织紧密贴合，并注意防止膜向缺损区塌陷，以给新生组织预留生长空间。膜的边缘不能有锐角，以免穿通龈瓣。

（6）瓣的复位和缝合。瓣要将膜全部覆盖，必要时在瓣的根方做骨膜松弛切口，将瓣冠向移位。缝合时首先在龈乳头处做纵向褥式缝合或改良褥式缝合，以保证邻面颊舌侧瓣的闭合。

注意，不能将瓣和膜缝在一起。使用不可吸收膜时，应将膜用悬吊缝合固定在牙齿上。

（7）牙周塞治剂。因为有将膜压入骨缺损区的风险，所以应慎用牙周塞治剂。

（8）使用不可吸收膜，第一次手术后 4 ～ 8 周，应做二次手术。二次手术时，切口的范围仅包括治疗牙，做部分厚切口，剪断膜的线结，小心去除膜，注意勿损伤新生组织。要检验是否膜完全去除，残留的膜可能会导致脓肿的发生。龈瓣需完全覆盖新生组织，缝合，上牙周塞治剂。

（9）术后护理。术后一周全身使用抗生素预防感染，漱口水含漱。8 周内患者每周复诊，清除菌斑。术后一周可用软毛牙刷刷牙和牙间隙刷等牙间清洁措施。

五、手术步骤图例

手术步骤图例见图 4 – 17 至图 4 – 24（摘自 Practical Periodontal Plastic Surgery），具体步骤如下：①牙龈退缩的左上尖牙；②切口（注意保护龈乳头）；③翻起粘骨膜瓣；④置入可吸收膜；⑤将膜的位置调整好；⑥缝合；⑦术后两周（膜有部分暴露，但无感染征象，建议患者用漱口水含漱，预防感染，膜会慢慢吸收）；⑧术后两年，牙根完全被牙龈覆盖。

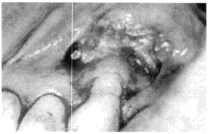


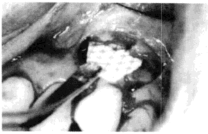
图 4 – 17　术前，可见牙龈退缩

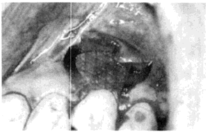


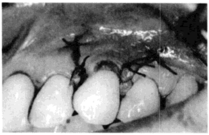
图 4 – 18　切口

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注


图 4－19　翻起粘骨膜瓣


图 4－20　置入可吸收膜


图 4－21　将膜的位置调整好


图 4－22　缝合

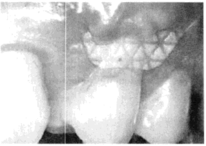

图 4－23　术后两周，膜有部分暴露


图 4－24　术后两年

六、引导组织再生术的临床评价及其影响因素

自从 20 世纪 80 年代初，Nyman 及 Gottlow 等提出了引导性组织再生（GTR）的概念，并将 GTR 术应用于牙周病的治疗以来，这项技术已被广泛地应用于牙周病的治疗中。它通过在翻瓣术中暴露的牙根面和牙槽骨面上覆盖生物性屏障膜，机械性阻隔牙龈上皮细胞和结缔组织细胞长入，为具有产生新附着功能的牙周膜细胞附着于牙根面创造条件。目前常用的 GTR 术后临床评价指标包括：探诊深度的改善、附着水平的增加、骨再生量（深度）、骨吸收量（深度）等，能较好地反应 GTR 术后牙周组织（包括牙骨质、牙周膜和牙槽骨）的再生情况。GTR 术的远期疗效确切，是目前国内、外治疗牙周炎实现牙周组织再生的重要方法。大量研究证实 GTR 能够促进被牙周病破坏的牙周组织的再生，可使患牙

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

术后获得牙周附着的增加和显著的骨质再生，组织学观察到新生牙周韧带纤维插入到新沉积的牙骨质中，同时也可伴有轻微的牙龈退缩。

引导牙周组织再生术的目的就是使被牙周病破坏的牙周韧带、牙骨质和牙槽骨得以最大限度地再生，一系列的临床研究表明，GTR 术后的疗效与多种因素有关，一般认为，牙周新生组织的量和附着的增加取决于牙周韧带细胞的数量及活性，同时也与牙周骨缺损的骨壁数量、骨内缺损的宽度、骨内缺损的深度、膜的良好覆盖以及牙周感染的有效控制等因素明显相关。Cortellini 等的研究揭示了牙周新生组织量与牙周骨缺损形态之间的关系，其研究结果指出：三壁骨缺损的患牙实施 GTR 术后，可获得 95% 的骨质再生；二壁骨缺损的患牙实施 GTR 术后，可获得 82% 的骨质再生；一壁骨缺损的患牙实施 GTR 术后，则仅获得 39% 的骨质再生。牙龈组织瓣的厚度与术后膜的良好覆盖有关，Kramer 与 Naoshi 等的研究认为：覆盖膜的组织瓣厚度对维持组织瓣的血供、防止组织瓣坏死及术后膜的暴露、减少术后牙龈退缩有着密切关系，为了获得良好的 GTR 术后疗效，术中制备的组织瓣厚度应在 1.5mm 以上。Weigel 与 Cortellini 等的研究表明：患者的口腔卫生状况对 GTR 术后附着增加的影响重大，接受 GTR 手术的患者需经过牙周基础治疗包括口腔卫生指导、洁治、龈下刮治等，将牙周感染控制后，才能进入 GTR 手术实施阶段，并且在 GTR 术后需要更完善的牙周维护，增加复查的频度以确保牙龈炎症的控制，使得通过 GTR 术后获得的附着增加能够长期维持。

参考文献

[1] 曹采方. 牙周病学. 北京：人民卫生出版社，2003，3.

[2] Naoshi S. 牙周外科学临床图谱. 北京：人民军医出版社，2005.

[3] Zetterstrom O，Andersson C，Eriksson L，et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. J Clin Periondontol，1997，24 (9)：687.

[4] Sculean A，Windisch P，Chiantella G C，et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration：A prospective controlled clinical study. J Clin Periodontol，2001，28 (5)：397.

[5] Sculean A，Donos N，Windisch P，et al. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. J Periodontal Res，1999，34 (6)：310.

[6] Serge D，Mamdouh K. Practical Periodontal Plastic Surgery，USA：Blackwell Publishing Company，2006.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[7] Kuru, B, Yilmaz S, Argin K, et al. Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. Clin Oral Investig, 2006, 10: 227-234.

[8] 万蕾蕾，陆加梅，吕臻，等. 多孔矿化骨 Bio-Oss 和胶原膜 Bio-Gide 治疗牙周骨缺损的临床研究. 口腔医学研究，2005 (5): 546-548.

[9] 王敏，翁雨来，冯希平. 牙周病致牙槽骨缺损的治疗进展. 上海口腔医学，2002 (3): 261-264.

[10] 何建明，王慧明. 骨形态蛋白复合物联合引导组织再生技术治疗根分叉病变的研究. 现代口腔医学杂志，2007 (1): 1-3.

[11] Stavropoulos A, Karring T. Five-year results of guided tissue regeneration in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: a case series report. Clin Oral Investig, 2005, 9: 271-277.

[12] Sculean A, Stavropoulos A, Berakdar M, et al. Formation of human cementum following different modalities of regenerative therapy. Clin Oral Investig, 2005, 9: 58-64.

[13] Stavropoulos A, Sculean A, Karring T. GTR treatment of intrabony defects with PLA/PGA copolymer or collagen bioresorbable membranes in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss). Clin Oral Investig, 2004, 8: 226-232.

[14] Sculean A, Stavropoulos M, Berakdar P, et al. Formation of human cementum following different modalities of regenerative therapy. Clinical Oral Investigations, 2005, 9 (1).

[15] 鲁红，吴织芬，田宇，等. 应用细胞-支架构建方式的组织工程方法促进牙周组织再生的实验研究. 牙体牙髓牙周病学杂志，2005 (1): 14-18.

[16] 袁继龙，柳大烈，吴景泉，等. 重组人骨形态发生蛋白2与胶原膜复合引导骨再生的特性. 中国组织工程研究与临床康复，2007 (6): 1001-1004.

[17] 鲁红，吴织芬，田宇，等. 一种新型纳米羟基磷灰石材料应用于牙周组织工程的可行性研究. 牙体牙髓牙周病学杂志，2005 (1): 6-9.

[18] 孟宪安，刘景文，郭宁. 中国牙周组织工程进展. 哈尔滨医药，2005 (6): 96-97.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第三节
牙周外科中的牙冠延长术

牙冠延长术（surgical crown lengthening）是近年来在国际、国内逐渐普遍应用的一种与修复治疗相关的最常用和有效的牙周手术。它利用了生物学宽度（biologic width，BW）的原理，主要用于暴露外伤劈裂牙或残根的龈下断端，其目的是通过灵活运用牙龈切除术、翻瓣术和去骨术来延长临床牙冠，以满足修复治疗的需要，提高患牙的保存率；也可应用于临床的美容治疗，改善过短牙冠、露龈微笑等美学缺陷，并有助于维护口腔卫生。

一、生物学宽度

生物学宽度是指龈沟底距牙槽嵴顶的恒定距离，包括结合上皮和牙槽嵴顶上方的结缔组织。据研究表明：结合上皮的宽度平均约为0.97 mm，牙槽嵴顶上方的结缔组织宽度约为1.07 mm，生物学宽度即为两者之和，约为2 mm。成年人的牙在人的一生中都在不断萌出，当牙萌出时，牙槽嵴顶随之增高，当牙被压入牙槽窝时，牙槽嵴也随之发生吸收，其结果是保持其生物学宽度恒定不变。如图4－25所示。

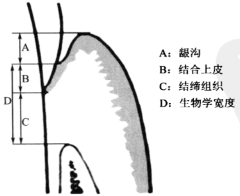


图4－25

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

临床上常常见到以下几种原因引起牙体生物学宽度的破坏：①上前牙因外伤导致牙体斜行折裂至龈下；②后牙功能尖瞬间承受过大殆力，或死髓牙因脆性增加受力不均导致牙体折裂至龈下；③因龋坏导致的残根达龈下。这些缺损至龈下的患牙，充填效果不佳，冠修复时备牙困难，且破坏了生物学宽度，远期疗效欠佳，多数只能拔除。随着人民生活水平和口腔保健意识的提高，越来越多的病人要求保留这类患牙。

二、牙冠延长术的产生

近年来由于牙体病和牙周病治疗技术的发展，为此类患牙的保存提供了新的方法。目前针对此类患牙的保留性治疗方法主要有三种：牙龈切除术、正畸牵引术和牙冠延长术。对于破坏了生物学宽度的患牙，采用简单的牙龈切除术后行冠修复，难以建立正常的生物学宽度，在此基础上制备的修复体边缘位置常常会侵犯生物学宽度，引起牙龈反复红肿疼痛，最后破坏牙周组织，常常导致拔牙。用正畸牵引的方法适应症窄，如牙根过短、外形不佳者牵引后常常引起患牙冠根比例失调，而且治疗费时费力，术后牙龈还会有回缩的可能。牙冠延长术的出现使大量以前只能拔除的患牙有可能得以保留。

牙冠延长术是翻瓣术、牙龈切除术和骨切除术三者的结合，术中需按照生物学宽度的要求切除部分牙龈，降低牙槽骨高度，来延长临床牙冠。虽然牙冠延长术中为了满足生物学宽度的要求，降低了牙槽骨嵴顶的高度，导致了牙周支持组织的减少，但由于人在正常咀嚼食物时仅使用了牙周组织所能承受的最大殆力的一半，牙周组织中储存了另一半的牙周潜力，因而术中适量去骨不会影响牙齿的稳固，牙冠延长术正是基于这样一个理论才得以实施。

三、牙冠延长术的适应症

牙冠延长术主要适用于：①各种原因导致的残根；②外伤折裂至龈下，影响修复体的制备；③牙体龋坏至龈下影响治疗或修复；④根管侧穿或牙根外吸收在根颈 1/3 处；⑤重度磨耗或医源性因素使牙齿被过度磨除等。但应注意，首先要确定患牙的保留价值及保留的可行性。患牙的保留价值要多方面综合考虑，如患牙折裂至龈下的深度，折裂片的厚度，患牙的解剖结构、在牙弓内的位置、承受的殆力，以及患牙的松动度、牙根的形状、术后的冠根比例、牙髓治疗的可行性、修复的空间、咬殆关系、牙槽骨高度及牙周健康状况等因素。一般情况下，当牙体缺损至龈下 3 ～ 4mm，因牙龈外形及去骨范围较大，预后欠佳，选择手术时应慎重；若牙体缺损至龈下 5 mm 以上不建议行牙冠延长术。

对于破坏了生物学宽度、导致牙龈长期红肿的修复体，可以实施牙冠延长术，恢复牙体正常的生物学宽度，使牙周组织恢复健康后，重新进行全冠修复。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

全冠修复后牙龈着色的患牙，可以实施牙冠延长术，切除着色部分牙龈，去除适量骨质，来改善牙龈着色带来的美观问题。

美学区域内因为牙龈增生而导致临床牙冠过短，影响健康或者美观的患牙，可以实施牙冠延长术。这类的牙龈增生，形成假性牙周袋，不利于清洁，易形成牙龈炎和牙周炎，同时牙龈增生导致临床牙冠过短影响美观。但此类患牙不破坏生物学宽度，通常只需牙龈切除术就能达到牙冠延长的目的。一般有以下三种情况导致牙龈增生：正畸后牙龈增生、长期服用药物导致牙龈增生和遗传因素导致牙龈增生。

四、牙冠延长术应注意的问题

由于牙冠延长术去除了部分牙周组织，并使临床牙冠根向延长而造成了一定的附着丧失，导致术后冠根比例失调，影响牙体的稳固性，因此术前有必要进行风险和后果的评估，对于下列一些情况则不适宜采用牙冠延长术。

（1）牙周支持不足。如牙根过短、牙周萎缩等病例不宜行牙冠延长术。

（2）附着龈过窄或者患牙位于唇颊舌系带附近，系带附着位置异常，不宜行牙冠延长术。

（3）前牙需切龈去骨较多影响美观，患者不能接受时，不宜行牙冠延长术。

（4）后牙手术去骨累及根分叉，影响口腔卫生的维护时，不宜行牙冠延长术。

（5）手术入路困难，手术需要在直视的情况下进行，若患者张口受限，患牙患侧视线不佳，患者配合性差，手术极易损伤临近的组织等，都不宜行牙冠延长术。

（6）全身状况不良的患者应尽量避免手术。术前应该了解患者是否有心脏病、高血压、血液病、糖尿病、甲状腺功能亢进症、肾脏疾病、肝炎等疾病，若患有一种或者多种疾病，应了解疾病的严重程度，必要时请相应专科医生会诊，确保病人在耐受手术的情况下实行手术。

（7）了解患者用药史，若长期服用抗凝药物治疗及长期接受肾上腺素皮质激素治疗的患者应暂缓手术。

（8）女性病人处于月经期或者妊娠期时，应暂缓手术。

五、牙冠延长术的临床操作技巧及注意事项

延长牙冠的方法是通过牙龈切除术，伴以或不伴以骨切除的根向复位瓣术的方法来获得牙冠的根向延伸，其临床牙冠的延长是有一定限度的。由于术中去除了部分牙周组织，而造成了一定的牙周附着丧失，因此术前要做好充分的术前评估，仔细考虑手术的风险和后果。首先需对患者的患牙做常规检查和 X

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

线检查，评估剩余健康牙齿的量，以及牙龈形态对美观的影响，确定手术方式。

1. 患牙的牙周检查

记录患牙及患牙相邻牙牙周六个位点探诊深度、牙龈出血指数、附着丧失等牙周指数。探诊时，区别牙周袋是骨上袋还是骨下袋，牙龈增生引起的假性牙周袋与炎症导致的牙周袋是有区别的，前者并没有侵犯生物学宽度。

2. 生物学宽度的测量

先在患牙健康部位测出龈沟的深度，然后将牙周探针从龈沟底平行牙长轴方向插入，直至抵住牙槽骨，所得深度减去龈沟的深度，即为生物学宽度。相邻正常牙的生物学宽度用相同的方法测量并记录下来，作为手术参照。

同样也应测量并记录患牙及相邻正常牙水平的软组织的厚度。水平向软组织的厚度可以为术中所做切口的方式以及龈瓣是否需要根向复位提供参考。若患牙水平的软组织厚度过厚，可采取内斜切口，否则建议采取沟内切口，切口后，根向复位龈瓣。

3. X 线检查

术前拍摄根尖片是必需的，根尖片可以提供大量信息：①患牙牙根长短、形态，据此可以粗略估计患牙冠根比；②根管情况，据此可以推测患牙实行根管治疗的可能行；③患牙根尖骨质及牙槽骨的情况，据此可以推测生物学宽度是否遭到破坏。

4. 诊断并做出相应的治疗计划

做完临床检查和 X-ray 检查后，根据所做检查，作出相应的诊断是非常重要的。一般可能的诊断有两个：①牙龈增生，但生物学宽度正常；②生物学宽度遭到破坏。前者仅需牙龈切除术，切除部分牙龈来延长临床牙冠；后者需要翻瓣去骨，采用牙冠延长术来延长临床牙冠。

术前应向患者交代病情、手术的必要性、手术过程、手术中的感觉、手术后的注意事项、术中术后可能出现的情况和相应的治疗计划、治疗费用以及可能的预后，征得患者的同意；同时在与患者交谈过程中，术者还应了解患者对术后修复效果的要求，患者在精神上和身体上是否能承受手术，是否有充足的时间来做手术以及等待组织愈合后进行修复等工作，尽量使术者与患者在术前对手术的目的、过程及效果达成一致意见。

六、牙龈切除术

牙龈切除术是用手术的方法切除增生肥大的牙龈组织，重建牙龈正常的生理外形及正常龈沟。龈切术常用的手术工具有以下几种：激光、电刀、化学方法和普通手术刀，每一种工具都有各自的优缺点。事实上手术效果与所选工具关系不

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

大，主要取决于手术者的临床经验和能力。龈切术中会根据手术想要达到的效果切除部分角化龈，因此在决定选择龈切术前，必须确定术后有足够的角化龈来保护患牙。若患牙角化龈宽度不够，可考虑选择采用翻瓣术后实施根向复位龈瓣，来达到冠延长的目的。

（1）麻醉。根据需要可选择局部浸润或阻滞麻醉。通常会在麻药里加入1:50 000的肾上腺素，能较好地控制出血。

（2）消毒。常规消毒铺巾。

（3）标定手术切口的位置。用前述牙周探诊的方法确定牙槽嵴顶的位置，然后在牙槽嵴顶的冠方 1 ～2 mm 处，用探针尖端刺破牙龈，作为标记。

（4）切口。用 15# 刀片或者斧形龈刀，将刀刃斜向冠方，与牙长轴呈 45°，在已定好的位置上切入牙龈，直达牙齿表面。

（5）用 Gracey 刮治器刮除切下的边缘龈组织和邻面牙间龈组织，然后彻底地刮尽牙面残留的牙石、病理性肉芽组织及病变的牙骨质。

（6）修整牙龈。用眼科剪或者龈刀，修剪创面边缘及不整齐的牙龈表面，使牙龈形态与牙面呈 45°，并形成逐渐向边缘变薄、扇贝状的正常生理外形。

（7）生理盐水冲洗创面，纱布压迫止血，检查创面，外敷牙周塞治剂。

（8）术后处理。

① 术区压迫止血约 2 h。也可选择牙周塞治剂敷于创面，保护创面，帮助止血。

② 术后 24 h 内，在术区相对应面部局部冰敷。

③ 手术当天不能刷牙、不能漱口。刷牙应避免刷到术区，以免刺激牙龈增生。

④ 不用患侧咀嚼，进流质高营养饮食。

⑤ 可内服抗生素预防感染。

⑥ 若敷有牙周塞治剂，5 ～7 天后可去除牙周塞治剂，若创面大，尚未愈合，可再敷牙周塞治剂一周。

七、牙冠延长手术

（一）手术器械

牙周探针，口镜两把，手术刀柄，手术刀片，牙龈剥离器，骨膜剥离器，Gracey 手工刮治器，挖匙，刮匙，快速手机，大、中、小球钻，骨锉，缝针缝线，注射器和钝头注射器针头。

（二）切口

手术切口由三个组成：内斜切口、沟内切口和垂直切口。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

1. 内斜切口

内斜切口的位置主要取决于牙齿断面的位置。一般情况下，是采用牙周探针探诊患牙的最深断面位置，测量患牙断面至龈缘的距离，这个距离就是要切除的牙龈的最大高度，根据正常牙龈的弧形边缘形态标记切口的位置，然后沿着标记做内斜切口。切口的位置决定未来龈缘的形态和位置，在做内斜切口时应注意以下几点：①切口的位置应考虑到和邻牙龈缘位置的协调和过渡。②若在前牙唇侧，应考虑到和对侧同名牙龈缘的对称性。③应考虑手术区角化龈的宽度，如果角化龈宽度过窄，切口设计应尽量保留角化龈，必要时采用沟内切口或者位于龈缘下 0.5 ～ 1mm 处做内斜切口，通过根向复位使龈缘达到预定的位置，避免因附着龈过少，影响术后牙周健康。④若采用根向复位瓣，还需做垂直附加切口。⑤应考虑手术区龈瓣的厚度，如果龈瓣较薄，可采用小于或等于 45° 内斜切口，甚至平行与牙长轴的切口；如果龈瓣较厚，内斜切口的角度可依具体情况，相应增加倾斜的角度。⑥做切口前应准确估计术后牙槽骨的位置，以便手术后龈瓣既可达到暴露必要长度的健康牙体组织的要求，又能完全覆盖牙槽骨。

2. 沟内切口

沟内切口应根据术野和去骨范围的要求，沿邻牙的牙龈缘做沟内切口，一般包括术区患牙，并向近中或者远中延伸 1 ～ 2 个健康牙齿。做切口时，将刀片从龈沟底切入，直达牙槽嵴顶或者其附近，刀片以提插方式移动，每次插入均达牙槽嵴顶。应沿着逐个牙的牙龈扇贝状外形改变刀片的方向，移至邻牙时要注意刀片方向的改变，保留龈乳头外形。做切口时，手术刀刀尖一定要抵住骨面进行，确保切透粘骨膜。

3. 垂直切口

垂直切口不是牙冠延长术中必须的，可根据手术术野的情况来选择。如果采用水平切口不能够提供清晰的术野，此时可考虑增加垂直切口。垂直切口可位于水平切口的近中端或远中端，切口从龈缘开始，经过附着龈，直至牙槽粘膜或者颊侧移行沟。应注意：①水平切口的近远中端均做垂直切口时，应使龈瓣的基底部略大于龈缘处，略呈梯形，以保证龈瓣的血供；②垂直切口的位置应在术区近远中侧、健康的牙龈组织上，一般位于牙的颊面轴角处，将龈乳头包括在龈瓣内，以利于术后缝合。切忌在龈乳头中央、颊面中央处做垂直切口，以防止影响愈合；③尽量避免在舌腭侧做垂直切口，因可能会伤及神经血管。

（三）翻瓣

术中的龈瓣可分为两种：全厚瓣和半厚瓣。

1、全厚瓣

用牙龈剥离器和骨膜剥离器沿切口做钝性分离，将粘骨膜瓣完整剥离，在剥离过程中，器械应始终贴紧骨面用力，否则易造成粘骨膜瓣破损。直至暴露出清

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

晰的视野，然后用适当型号的 Gracey 刮治器将所需切除的牙龈刮除，并刮除牙根唇颊侧、舌腭侧及近远中的牙龈组织领圈及肉芽组织和残留的纤维组织，使骨面暴露清晰。

2. 半厚瓣

半厚瓣即龈瓣只包括表面上皮及下方的一部分结缔组织，而深部的结缔组织及下方的骨膜仍然覆盖在牙槽骨上。牙冠延长术因为涉及去骨，一般不采用半厚瓣。

（四）骨修整

翻瓣后，应确定术后修复体冠边缘的位置。龋坏牙应去尽腐质后，以健康牙体组织为冠边缘位置；一般外伤牙以折断面最深位点作为冠边缘位置。折断面位于牙槽骨上的患牙，断缘较好确定，若折断裂片延伸至牙槽骨以下或者骨下仍有裂片，应一边缓慢去骨，一边观察断缘走向，若骨下断缘裂片较薄，与健康牙根面牙体组织过渡自然，无明显台阶，仍可以骨上断缘作为冠边缘位置。若骨下断缘裂片较厚，与牙根面正常牙体组织形成明显的台阶，则需重新评价患牙的保留价值。

确定冠边缘位置后，采用快速手机头用不同大小的球钻去骨至冠边缘以下最少 3mm，术中将骨切除术和骨成形术相结合。去骨过程中应注意以下几点：①去骨过程中必须用生理盐水冷却，以防骨坏死。②去除患牙周围骨质时，应避免伤及患牙根面牙体组织。③邻面间隙较小，去骨时应该更换较小的球钻，以免伤及邻牙。④邻面去骨时应该从视野较好的一侧先去骨，这样去除一部分骨质后，既可以开阔对侧视野，又可以加快去骨速度，也能尽量避免从视野不好的一侧先去骨而不慎伤及患牙或者邻牙。⑤去骨后用牙周探针围绕患牙测量，确认牙槽嵴顶有足够的健康牙体组织暴露来满足生物学宽度的需要。⑥修整骨外形时，应注意参照正常牙槽骨外形来修整。正常牙槽骨嵴顶较薄，呈移行状，邻间骨嵴顶较高，颊舌侧骨嵴顶较低，且牙根之间有生理性凹槽。⑦与邻牙周围骨质过渡自然。

（五）根面平整

去骨后，根面上尚有残余的牙周膜纤维，应用刮治器彻底去除，防止术后形成再附着。

（六）龈瓣复位

完成骨修整后，将颊舌（唇腭）侧龈瓣复位，龈瓣复位必须达到的要求如下：

（1）患牙缺损处断缘露于龈缘外。若因术前估计断缘位置失误，导致切龈量过少，复位时龈缘仍覆盖患牙断缘，应用眼科剪修整龈缘使断缘暴露。

（2）修整龈瓣外形和厚度。因术中切去较薄的龈缘部分或者患侧位于腭侧

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

时，若新形成的龈边缘过厚，术后过厚的龈边缘不利于菌斑的清洁，容易导致龈炎和深牙周袋，影响患牙修复后修复体牙周组织健康，因此必须修整龈瓣内侧的结缔组织，形成很薄的扇贝状龈缘。但是也不可使龈瓣过薄，龈瓣过薄，术后较易发生牙龈退缩。

（3）修整龈乳头外形。邻牙无缺失，且需牙冠延长术的患牙仅一个时，一般不需要修整龈乳头；若相邻两牙都需要手术，术中对邻间隙骨切除和骨修整后，龈瓣复位时，通常龈乳头会过长，应采用眼科剪斜行剪除适量龈乳头，让龈瓣更好地复位。

（七）缝合

一般采用牙间间断缝合。若去骨范围较大，采用牙间间断缝合效果欠佳时，为了使龈瓣与骨面更加贴合，可尝试垂直褥式缝合。若需采用根向复位，则将龈瓣向根向移位至预定的位置，在垂直切口处做错位缝合，在龈乳头处采用悬吊缝合。

（八）牙周塞治

牙周塞治的目的包括：①覆盖在术区，保护创面；②压迫止血、止痛和固定龈瓣。并非所有的牙冠延长术都需要牙周塞治，一般牙冠延长术术后不用牙周塞治，只要有效控制菌斑，伤口也能正常愈合。若龈瓣缝合后，不能与骨面密切贴合，或者龈缘有卷曲，可考虑用牙周塞治剂。使用牙周塞治剂应注意：①放置塞治剂时，应将塞治剂由龈瓣蒂部朝向龈缘方向敷贴，注意勿将塞治剂挤入龈瓣下方影响伤口的愈合；②放置塞治剂后应立即对唇颊进行功能整塑，并去除多余的、妨碍咬合的塞治剂。

（九）术后护理

（1）术后24h内，在手术区相应面部间断冰敷，有利于减轻术后水肿。

（2）手术当日可以刷牙，但不可刷手术区。饭后用漱口水漱口，直至术区可以恢复正常刷牙。术后1个月内保持口腔卫生及牙面清洁对创口愈合及组织生长非常重要，菌斑堆积会导致创口发炎，延迟愈合，甚至使手术失败。

（3）一般术后1周去除塞治剂并拆除缝线。

（4）术后6周内勿探诊牙周袋，以免影响新附着过程。

（十）修复的时机

术后牙周组织一般需要4～6周的愈合时间，术后6周至1年内，龈缘的位置仍可能有1mm左右的变动，因此术后永久修复最好在术后6周以后，涉及美容区域的修复，最好在2个月以后。

（十一）术中并发症

1. 根折

冠根折患牙在翻瓣或者去骨后，若发现存在位于龈下的较小裂片时，此时患

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

牙的保留价值有待重新评估。若裂片面积小，且薄，与剩余牙根面过渡自然，患牙仍有保留价值；反之，则需拔牙。

2. 术中出血

患牙若为前牙或者下颌磨牙，翻瓣时易损伤临近的血管引起术中出血，因此翻瓣时应严格采用钝分离的翻瓣手法。

3. 软组织意外损伤

进行翻瓣时，粘骨膜瓣的撕裂为常见并发症。多为设计的龈瓣过小，强力牵拉以暴露术野所致。故术前应正确设计足够大小的龈瓣，如已发生撕裂，应将其仔细复位并缝合。

4. 邻牙损伤

术中去骨时，尤其在去除邻间隙区域内牙槽骨骨质时，因为术野不清晰，或者支点不稳等原因，较易损伤邻牙。

（十二）术后并发症

1. 出血

术后出血的原因有全身因素和局部因素两种。

对于全身因素引起的出血，应以预防为主。全身因素常见为血液病，其次为高血压等。详细询问病史并作相关检查，可发现这些因素。处理应同时从局部及全身因素两方面着手，必要时应协同内科医生进一步诊治，确定诊断并进行相应的治疗。

术后出血绝大多数都是因为局部因素引起。局部因素有炎症、软组织撕裂、切口未缝合或者缝合不当、牙槽骨骨折、较大血管损伤、翼静脉丛损伤等。手术后患者过分漱口、吸允创面、吃过热食物、过度活动等常可以引起术后出血。至于创口感染引起的出血称为继发性出血，常发生在术后 3 ～ 5 天，一般比较少见。

不论是哪种原因引发的出血，都应该首先注意患者的全身状况，询问出血情况，估计出血量，注意脉搏及血压的变化。局部可用纱布卷压迫止血，一般效果较好；如果压迫后仍然出血不止，应认真检查及对症处理创口，给予促凝血药物、维生素 K、维生素 C 等，并根据情况输入液体，必要时输血。因全身因素引起的出血应对症处理，出血严重者应专科处理。

2. 术后疼痛

一般术后无疼痛或者仅有轻微疼痛。术后若疼痛明显，可能的原因主要有两种：硬组织创伤和软组织创伤。硬组织创伤是因为手术过程中器械对骨组织的创伤，包括：骨钻去骨时产热过甚所致；以及手术处理不仔细，遗留锐利骨缘而引起疼痛。软组织创伤是手术过程中器械对软组织的创伤，包括：手术中做切口时，未切透粘骨膜的全层，将粘膜与骨膜分开导致组织瓣损伤；或者由于粘骨膜

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

瓣设计过小，操作时为显露手术视野，过度牵引导致组织瓣撕裂；或者去骨时，对软组织保护不够，使其被钻所伤。因此预防术后疼痛的关键是正确的操作，减少术中创伤。较大的手术或者去骨量较大时，手术后应常规给予止痛剂。

3. 术后肿胀

术后肿胀多数与复杂手术有关，因为周围组织血管扩张、渗出，淋巴回流受阻，致使局部软组织肿胀。肿胀于术后半日至 1 日后逐渐显现。但也有极少数患者虽然手术创伤不大，但肿胀反应明显，可能与个人体质有关。肿胀部位因手术不同而异，手术范围和创伤越大，术后肿胀就越严重。术后肿胀应该与感染、血肿、麻醉部位过敏等区别，一般来说，感染时肿胀质地较硬，术后 3 ～ 5 日肿胀仍不消退，或更加明显，有压痛及体温、血常规等的变化；血肿在术后几小时内迅速出现；肿胀质地也较硬，常同时伴术后出血，术后 2 ～ 3 天时可出现术区淤斑；麻醉药局部过敏时，局部皮肤一般伴有瘙痒感。预防术后肿胀应尽量减少手术创伤，术后可服用糖皮质激素。如已经出现术后肿胀，可使用消炎止痛药或糖皮质激素，术区冷敷也有较好效果。

4. 术后感染

口腔颌面部血运丰富，抗感染力强，术后急性感染少见。但如果手术适应症掌握不当，患者体弱，术前已存在潜在感染，术中创伤过大，也可能造成术后感染。此外，在急性感染期进行手术也可能导致感染加重或者扩散。严格掌握手术适应症和禁忌症，减少术中创伤，是避免术后感染的主要方法。发生感染后应及时打开切口，进行引流，给予足量的抗生素，并酌情进行全身治疗。

5. 神经损伤

复杂手术有可能损伤神经，而在术后出现症状，主要表现为复诊时术区有麻木感，轻者为痒感、烧灼感或者刺痛感。一般在术后数周、数月，最多 1 ～ 2 年后痊愈，也有部分患者知觉长期恢复不全或者完全不能恢复。

牙冠延长术较易损伤的神经为鼻腭神经、舌神经和颏神经。鼻腭神经在上前牙区进行手术时较易被切断，但该神经能迅速恢复感觉功能；舌神经损伤主要是由于手术中未注意舌神经紧贴舌侧牙槽骨板，故可能在切开舌侧瓣、分离舌侧瓣或凿去骨隆突时，切伤、拉伤或凿伤舌神经；颏神经附近的手术较易损伤该神经，若仅因牵拉损伤该神经而未将其切断时，神经功能可在数月内恢复，如在其出颏孔内被切断，则产生下唇麻木及颏部感觉异常，恢复不易。

发生神经损伤后，可给予各种疗法，如药物、理疗、针灸等，但这些治疗仅起辅助作用，目前尚无特效疗法。

6. 松动

术后行桩冠修复，患牙牙周组织承受不了正常的殆力，逐渐松动。此时，只能考虑拔除患牙。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

7. 根折

制备桩冠后，冠根折患牙患侧是承受应力最大的部位，此时该处较脆弱，易发生根折，一旦发生只能拔除。

八、牙冠延长术中存在的几个争议性问题

牙冠延长术自 20 世纪中期诞生以来，运用于临床已经有几十年的历史了，许多学者做了大量的研究，但是有关牙冠延长术的适应症、术式及其与美学的关系，仍然存在一些争议，有些问题仍值得我们进行更深入的研究。

（一）牙冠延长术适应症的探讨

牙冠延长术需按实际要求降低牙槽骨的高度，导致牙周支持组织减少，降低牙周支持组织的支持力。人在正常咀嚼食物时仅用了牙周组织所能承受最大𬌗力的一半，牙周组织中储存了另一半的牙周潜力，因而从理论上来看，在牙冠延长术中适量的去骨不会影响牙及牙周组织的健康。从另一方面来看，降低牙槽骨的高度使临床牙冠增长，冠根比例增大，牙体的旋转中心会向根尖移动，如果牙体及支持组织的力矩平衡受到影响，即使正常的𬌗力也可能会加重牙周组织的负担，影响牙齿的稳固。因此牙冠延长术适应症的选择，要兼顾生物学宽度要求和牙周潜力。

最早的报道认为，牙齿折裂不超过根颈 1/3，均可以实行牙冠延长术。目前有关牙冠延长的报道多数以龈缘和断缘的位置关系来评价术后修复的临床效果。韩蔚认为患牙断端若位于龈下 4 ～ 5 mm 且有不利的解剖因素等，则不是牙冠延长术的良好适应症。张辉通过临床试验得出：术前断端位于龈下 3.0 mm 者牙冠延长术后修复效果满意，而术前断端位于龈下 3.0 ～ 4.0 mm 者，因牙龈外形及去骨范围较大，预后欠佳，选择手术时应慎重，为达到修复后满意效果，可采用多种方法来治疗。刘琳等建议，在考虑做牙冠延长术之前，也要注意修复设计中的原则：桩长≥冠长，桩长≥2/3 根长，牙槽骨内桩长≥牙槽骨内根长的 1/2，根尖必须有≥4 mm 的根尖封闭，尤其要注意牙槽骨内桩长必须≥牙槽骨内根长的 1/2，如剩余牙体组织不满足此条件，则不能进行牙冠延长术。冠根联合折牙齿是否具有保留价值，还受多种因素的影响，如牙齿在牙弓的位置、松动度、牙根的形状、术后冠根比、牙髓治疗的可能性、咬合关系、牙槽骨高度及其他牙周状况。

近年来，我们将薄层 CT 技术与三维有限元方法相结合，建立了下颌第二前磨牙不同程度冠根折行牙冠延长术并桩冠修复的三维有限元模型，从力学角度探讨下颌第二前磨牙牙冠延长术的适应症。实验建立的模型共有 6 个，分别是颊侧冠边缘延长 0mm、1mm、2mm、3mm、4mm 和 5mm 的桩冠模型。在模型上选取下颌第二前磨牙颊尖舌斜面中点（A 点）和中央沟（B 点）作为加载点（A 点

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

和B点位置如图4－26所示），以舌向45°、颊向45°和0°将360 N载荷分别加载于所选加载点所得的等效应力、最大拉应力和最大压应力作为耐受阈值，然后以舌向45°、颊向45°和0°将180 N载荷分别加载于所选加载点，所得各项应力值与耐受阈值作比较，发现当冠边缘逐渐延长时，各项应力值逐渐增大。当冠延长达3 mm时，以颊向45°将180 N载荷加载于A点，牙本质等效应力和最大压应力值分别达到阈值的88.07%和91.25%，以颊向45°将180 N载荷加载于B点，牙本质等效应力和最大压应力值分别达到阈值的91.49%和94.39%。以舌向45°将180 N载荷加载于各模型A点或者B点，当冠延长5 mm时，牙本质最大拉应力超过耐受阈值。以0°将180 N载荷加载于A点、B点，冠延长5 mm时，牙本质最大拉应力均超过耐受阈值。在冠延长5 mm范围内，牙周膜应力未见超过耐受阈值。研究结果认为：①当下颌第二前磨牙颊侧斜行折裂至龈下5 mm时，不适宜对患牙行牙冠延长术；②当缺损至龈下3 mm或者4 mm时，若牙齿冠根比正常，牙根无异常的解剖结构，无牙周疾患，在考虑桩冠颊舌减径，降低牙尖倾斜角度，采用小弹性模量的桩核材料的情况下可试行保留，否则不适宜对患牙行牙冠延长术后冠修复；③由于在下颌牙列中，下颌第二前磨牙冠根比最小，增加相同的临床牙冠，对冠根比的影响最小，因此若下颌其他牙位牙齿缺损至龈下3～4 mm时，更应该慎行牙冠延长术。



图4－26

（二）手术中暴露牙体组织的量

牙冠延长术实际上是翻瓣术、龈切术和骨切除术的结合。术中需按实际要求降低牙槽骨的高度，使正常的牙体组织暴露，以满足生物学宽度的要求和修复前牙体预备的要求。术中究竟该暴露出多少正常牙体组织，许多学者有很多不同的意见：Allen认为应有3～5 mm；Inbgber等认为应有4 mm；Wagenberg则认为5～5.25 mm。Lanning的报道，对23个需要冠延长的病人实施牙冠延长术，于术前、术后1个月和6个月分别记录菌斑指数、牙龈出血指数、游离龈、探诊深度、附着水平、骨水平和BW，23个病人在术中去骨量分别为1～5 mm不等，但是90%以上的病人去骨量均在3 mm以上，结果发现，在3个月和6个月时所有位点游离龈高度和术前没有区别，非手术位点生物学宽度在6个月和3个月时稍小于术前，但是手术位点的BW和术前的差异没有统计学差异。他们认为修复体冠边缘到牙槽嵴定的最小距离应为3 mm，这样才能保证修复体及牙周组织的健康。韩蔚等学者认为欲达到较好的短期暴露效果，术中暴露3 mm的牙体组织似乎略显不够，而较好的暴露更有利于进行良好的修复，因此条件允许时，应尽量使这段距离保持在4 mm左右。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（三）术后牙龈的回弹

有学者对手术中暴露的牙体组织的量的稳定性提出不同的看法，他们认为术后一段时间内牙龈的高度不稳定。Deas 等学者对多个患牙进行牙冠延长术，术后 1 周、1 个月、3 个月和 6 个月分别测量暴露的牙体组织平均量为（2.27 ± 1.1）mm、（1.91 ± 1.08）mm、（1.69 ± 1.02）mm、（1.57 ± 1.01）mm 。牙槽嵴顶平均吸收量为（1.13 ± 0.90）mm、（0.78 ± 0.75）mm 和（0.065 ± 0.69）mm，且各组之间的差异性均有统计学意义，即在 6 个月时所获得的牙体组织暴露量是否稳定有待进一步观察。他还提出术后牙龈的回缩与缝合后牙龈瓣到牙槽嵴顶的距离有关系，牙龈瓣到牙槽嵴顶的距离越小回弹的程度越大，当缝合后瓣距牙槽嵴顶的距离小于等于 1 mm 时候，牙龈平均回弹量为（1.33 ± 1.02）mm；当缝合后瓣距牙槽嵴顶的距离大于 4mm 时，牙龈平均回弹量为（−0.16 ± 1.15）mm。Perez 对 19 个患牙施行牙冠延长术，于术后和术后 6 个月分别记录手术所暴露出来的牙齿的量，发现术后 6 个月时所暴露的牙齿组织的量均较手术时减少：颊侧平均减少 0.56mm，舌腭侧平均减少 0.61mm，且均有统计学意义。

Pontoriero 等的临床研究结果证实在术后 12 个月这种回弹仍在进行。因此临床医生在手术时估计手术暴露的牙齿的量不可过分依赖术后龈瓣的位置，因为在一段相当长的时间内它仍有可能回弹，而且回弹的量也不一致，影响回弹量的因素很多，还有待进一步研究。

（四）牙周组织的自我调节能力

Newman 等学者提出：当生物学宽度遭到破坏时牙周组织对这种破坏有一种自我调节的反应，分为以下两种情况：当牙槽骨较薄时，在炎症作用下，牙槽骨呈水平吸收，如果口腔卫生较好，牙龈会随牙槽骨萎缩，重新获得生物学宽度。若口腔卫生较差，炎症不能控制，牙周病损就会形成。当牙槽骨较厚时，在炎症作用下，牙槽骨垂直吸收，不论口腔卫生如何，牙周袋都会形成，若能及时行牙周刮治术，牙龈就会退缩，这样也能重新获得生物学宽度；反之，牙周病损持续直至牙齿脱落。据此，他们认为牙冠延长术中最少应该暴露的牙体组织量应为 2 mm，在保证生物学宽度的情况下加上牙周组织的少许自我调节，以维持牙周组织的健康。

九、正畸牵引术

冠延长的方式一般来说有以下三种方式：龈切术、正畸牵引法和牙冠延长术。龈切术只是简单的切除牙龈暴露牙体组织，破坏了 BW，术后牙龈经常红肿，引起牙周病变，因此多数临床医生并不主张采用此方法。牙冠延长术实际上是龈切术和骨切除的结合，在术中会根据实际情况切掉部分附着龈，导致患牙与邻牙或者对照牙龈缘位置不一致，影像美观，因此对于上前牙，特别是唇侧需要

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

去骨者，一定要考虑到术后牙龈的位置对美学的影响。正畸牵引术是将牙体组织整体往外牵引，通过使用持续轻力，将牙根牵引出一定距离，使龈下缺损或断端暴露，便于修复。1973 年，Heithersay 首次采用内科 - 正畸联合治疗因冠折缺损至龈下的患牙取得良好效果，他将这种方法称为牙齿殆向牵引。这种方法在暴露龈下缺损和断端的同时，虽然增加了牙槽嵴和临床牙冠的长度，但能有效地保存牙齿和牙周组织，保持牙龈位置，避免龈线过低对美学所产生的影响。对于龈下牙折、龈下龋坏或穿孔的残根和残冠等个别前牙唇侧缺损的病例，可考虑采用正畸牵引术。

1. 正畸牵引术的适应症

前述牙冠延长术适应症之患牙，若出现以下几种情况可优先考虑行正畸牵引术来保留患牙：①牙体缺损至龈下较深部位，一般患牙缺损至龈下 4 ～ 5mm 时，牙冠延长术需慎行，此时可考虑正畸牵引术；②患牙位于前牙美容区；③患牙角化龈宽度不够；④仅限于上前牙和前磨牙；⑤牵引的距离在 2 ～ 5mm；⑥Kocadereli 认为接受牵引的牙根不能短于 14 mm，认为根尖必须保留 3 ～ 5 mm 的牙胶尖封闭根管口，桩的长度不少于 10 mm 才有良好的固位形和抗力形。

2. 正畸牵引术的优缺点

（1）牙体缺损较深的患牙，若单纯行牙冠延长术，不仅患牙被去除的牙周组织较多，并且对邻牙的牙周组织损伤较大，若采用殆向牵引，可以最大限度地保留患牙及邻牙的牙周组织。

（2）如果采用殆向牵引，术后修复体的冠根比会小于牙冠延长术后修复体的冠根比，有利于牙齿的稳固。

（3）单纯牙冠延长术切除患牙部分牙龈，去除骨组织后，两侧对称美被破坏。若先采用殆向牵引，再行牙冠延长术适量修龈整骨，可以尽量保持左右两侧的对称性。

（4）由于 X 线片是二维影像，不能完全准确反映外伤牙可能存在的根折和隐裂。在殆向牵引时，对冠折牙的牵拉可以及时发现问题而避免桩冠修复失败。

（5）正畸牵引术可能导致牙根近远中宽度与邻牙不一致，而且牵引出来的牙根也存在一个回弹的问题，回弹量是多少，以及回弹量在术后多久才能稳定，这些问题尚无定论。

（6）术程较长，复诊次数较多，费用较高，需要专业正畸医师的参与。

3. 正畸支抗的选择

此类患牙的殆向移动是一种较简单的运动方式，对支抗的要求较低，一般选择相邻 2 ～ 3 颗作为支抗牙。

4. 力的大小

有学者提出切牙的伸长移动需要 25 ～ 30 g 力。施力超过 50g，可达到快速

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

牵引的目的，同时减少牙周组织的增生附着。牙齿殆向牵引的速度与牙周组织的改建密切相关。如果牙齿缓慢移动，则环绕牙根的硬组织和软组织随牙根一起移动，可以据此改善牙龈的外形线；快速牵引时，牙齿移动的距离远远大于牙周组织的移动，牙周组织来不及改变，就已完成牵引，可使临床牙冠变长。

5. 牙根殆向牵引时牙根的侧向移位

牙齿殆向牵引时，牙根可向侧方移位，牙根长轴的方向发生改变，可能会增加修复难度，也不利于修复后的牙齿的生物力学稳定性。Ziskind 等从理论和临床两个方面分析了上下颌牙齿殆向牵引时牙根侧方移位的问题，每个牙齿侧向移位的最大角度受其解剖横断面形态的限制，即与根管口的位置和矫治器牵引装置的附着位置有关，牙齿的颊舌向移位的距离受牙齿的大小和解剖结构的影响，牙齿的近远中向移位的距离和矫治器牵引装置的附着位置有关。Ziskind 等认为牙齿每殆向移位 1mm，牙根可向侧方最大移位 0.44 ～ 0.8mm，这个距离对临床修复效果有明显影响，因此在牵引过程中，应控制牵引力的方向沿牙根长轴，减少牙根的侧方移位。复诊加力时应随时调整牵引曲的加力方向，控制牙根沿牙根长轴牵引。

6. 牙齿殆向牵引过程中牙周组织的变化

牙齿殆向牵引的牙周组织变化主要表现在牙槽骨和牙龈，对牙槽骨的影响主要表现为牙周膜受到张力被拉伸，纤维附着的牙槽窝部位的成骨细胞被激活，形成新骨。有人将牙齿殆向牵引的组织学变化分为四期：①牵引前期：牙龈呈粉红色，龈乳头圆钝。②牙龈边缘变红期：在牙齿殆向牵引开始阶段，可见颊侧牙龈边缘变红，牙周袋变深。牙周袋的深度与牙龈边缘变红密切相关，牙周袋越深，牙龈边缘越红。牙齿首先冠向移动一定距离，然后牙龈边缘才开始随着移动。③红斑期：随着牙齿的继续萌出，牙周袋深度变浅，由于龈袋内皮衬里的翻转，龈沟上皮从牙齿表面剥脱下来被口腔上皮覆盖，形成红斑。因为龈袋内皮衬里的翻转，牙周袋变浅。④角化期：28 ～ 42h 后，被口腔上皮覆盖的未角化的细胞角化，颜色不再是红色。如果缓慢移动牙齿，那么龈沟上皮将出现角化颗粒。如果牙龈组织肥厚、增生，影响美观，还可去除部分骨组织做根向复位翻瓣术。

正因为牙周组织随牵引过程发生一系列的变化，因此为了避免这种变化影响牙龈的外形，建议牵引前后对患牙均要实施牙周膜纤维环切术。

7. 正畸牵引术后的修复时机

一般患牙，施力 15 ～ 30 g，每周加力一次，4 ～ 6 周完成牵引，保持 1 ～ 2 月后，可完成冠修复。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

十、前牙的美学牙冠延长术

随着人们生活水平的不断提高，人们在注重健康的同时对美观的要求越来越高。微笑是人们进行各类社交活动必不可少的重要组成部分。而微笑时必然会暴露前牙，因此人们对前牙区的美容越来越重视。Tjan 等对微笑时前牙唇齿的美学特征作出过如下描述：显露上前牙的近乎整个牙冠长度；不显露牙龈；上切牙曲线与下唇内曲线平行；上切牙切缘与下唇刚接触或轻微不接触；显露上前牙和前磨牙；中线与和谐的微笑相一致。在临床上常常见到由于前牙区唇齿美学特征不佳的患者就诊于牙周科，要求改善前牙区美学特征，美学牙冠延长术正是改善此类问题的合适方法。

（一）美学牙冠延长术的适应症

1. 露龈笑

露龈笑（gummy smile or gingival smile），以下简称"龈笑"，常常被认为是不美的。那么，龈笑的确切定义是什么，国内外学者众说纷纭。Tjan 等认为龈笑是指高位微笑，即微笑时所有上前牙临床牙冠和部分牙龈露出；露出 75% ～100% 的上前牙牙冠，称为普通微笑（average smile）；露出少于 75% 的上前牙牙冠，称为低位微笑（low smile）。Rubin 等认为露龈笑即微笑时上唇缘在上牙龈缘的边缘以上。邵佳龄等对微笑时的露龈尺寸提出了要求：微笑时上前牙牙龈显露在 2 mm 内为正常；超过 2 mm 则为露龈笑。Hunt 等对不同程度牙龈显露的微笑魅力进行调查，结果表明最具魅力的微笑是牙龈显露 0 ～ 2 mm，当显露 3 mm 或更多牙龈时，微笑的魅力逐渐降低。但一些综合牙科医生和非专业人士则能接受暴露有 4 mm 之多牙龈的微笑。由此可见，龈笑的内涵还反映出审美观的差异。

Monaco 等在 2004 年根据病因病理标准并结合临床治疗方案将露龈笑分为四类：牙龈型露龈笑、肌肉型露龈笑、骨型露龈笑和混合型露龈笑。

2. 不良修复导致的牙龈肿胀

修复医生在为前牙制备修复体时，破坏了生物学宽度，导致牙龈红肿增生。

3. 个别上前牙牙龈萎缩

个别上前牙龈萎缩，为了和邻牙及对称牙有完美的龈缘外形，要求对前牙区多个患牙行牙冠延长术。

4. 前牙区修复体导致牙龈缘着色

对于以上患牙可实施美学牙冠延长术来改善前牙区的美观问题，通过手术使上颌前牙切缘线、牙龈最高点连线及上唇笑线的美观协调。它不仅要满足生物学宽度恒定的要求，更要兼顾到前牙区的美学问题。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（二）龈线的美学

龈线主要是指上颌前牙双侧同名牙牙龈高点的连线。龈线与切平面平行会增加切平面的视觉效果。当切平面与瞳孔连线平行时，中切牙龈线的平行、对称和适当高度亦显得非常重要。Ⅰ类殆龈线多水平对称，侧切牙龈线较中切牙龈线低，尖牙龈线则稍高。Ⅱ类和假性Ⅱ类殆侧切牙龈线多高于中切牙龈线。临床上，可将龈线相对分成美观和欠美观两种。

1. 美观龈线

（1）A 型：尖牙龈线稍高于中切牙龈线，侧切牙龈线低于中切牙和尖牙的龈线。

（2）B 型：尖牙龈线稍高于中切牙龈线，侧切牙龈线高度介于中切牙龈线和尖牙龈线之间。

（3）AB 型：A 型与 B 型的混合。其侧切牙龈线一端低于中切牙和尖牙龈线，另一端则介于两者之间。

（4）C 型：龈线一侧同 B 型的一侧，而侧切牙和尖牙龈线另一侧明显升高，而且自中切牙至尖牙牙龈高点的连线呈较陡的坡度，即侧切牙明显高于中切牙，尖牙又明显高于侧切牙。

2. 欠美观龈线

（1）A 型：侧切牙龈线高于中切牙和尖牙的龈线。

（2）B 型：侧切牙和尖牙龈线正常，但中切牙因过度萌出，龈线低于侧切牙和尖牙龈线。

（3）C 型：侧切牙和尖牙龈线正常，但中切牙龈线一端正常，一端低位。

（三）手术导板的制定

手术前取下患者牙列的印模，灌注石膏模型，在模型上可依据美观龈线的标准来修整患牙的龈缘线，并在模型上备牙，制备修复体，模拟手术后的效果，利于患者对预期手术效果的自我评估和医患沟通。在与患者就龈线与唇的高度及切缘线的关系达成一致后，用真空压膜机制作手术导板，便于术中切龈前手术切口的定位。

十一、冠边缘的美学

牙冠延长术后均需桩冠来修复牙齿，那么冠边缘与牙龈的位置关系也存在不同观点。冠边缘的位置分为龈上和龈下两种。从美学的角度来考虑，临床医生倾向于将冠边缘置于龈缘以下，从健康的角度来考虑，临床医师建议将冠边缘置于龈缘以上。Padbury 认为：毫无疑问，修复体的冠边缘应该位于游离龈的冠方，但是如果必须把冠边缘置于龈下，必须尽可能少地侵入龈沟。Spear 认为：在牙龈健康的情况下，修复体置于龈下的深度必须要考虑到龈沟的深度，若龈沟深度小于等于 1.5mm，冠边缘最多可位于龈下 0.5mm，若龈沟深度在 1.5mm ～ 2mm

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

之间，冠边缘最多可位于龈下0.7mm，若龈沟深度大于2mm，建议最好对患牙施行龈切术后，将冠边缘置于龈下0.5mm。Lang 和 Harrison 报道：当冠边缘置于龈下0.7mm，患者更容易清洁，冠边缘位于龈沟的位置越深，牙周袋形成的可能性越大。

十二、手术病例展示

病例一

下面组图（图4-27～图4-36）示男性患者，21岁，因外伤导致11和21冠根折至龈下2mm，患牙行牙冠延长术后冠修复的手术过程。



图4-27　11和21因外伤冠根折约2mm



图4-28　患牙颊侧龈下2mm处定点，弧形内斜切口



图4-29　翻瓣

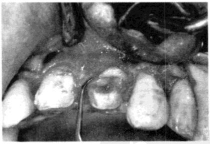


图4-30　用Gracey刮治器#5/6刮除将要去除的牙龈



图4-31　去骨前



图4-32　去骨并清除牙周膜颈圈后

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注



图 4－33　缝合后即刻



图 4－34　术后一周拆线后

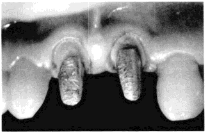


图 4－35　术后一月备牙后



图 4－36　戴牙后

病例二

下列组图（图 4－37 ～ 图 4－48）示女性患者，19 岁，11 和 21 先天缺失，正畸术后，因 11 和 21 缺牙区殆龈距离过短，影响修复后的美学效果，要求行美学牙冠延长术。



图 4－37　12 术前（拍照时已做沟内切口）

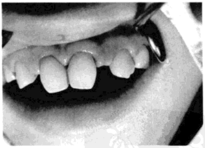
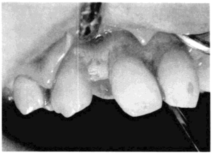
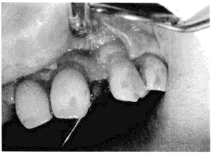
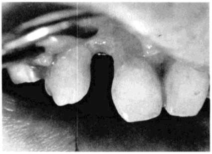


图 4－38　22 术前（拍照时已做沟内切口）

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注


图 4－39　12 翻瓣后显露骨面


图 4－40　22 翻瓣后显露骨面


图 4－41　12 去骨后

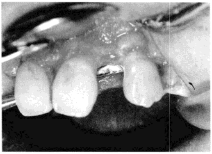

图 4－42　22 去骨后


图 4－43　12 缝合后

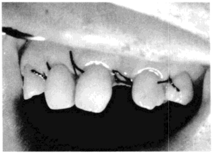

图 4－44　22 缝合后


图 4－45　12 术后一周


图 4－46　22 术后一周

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注



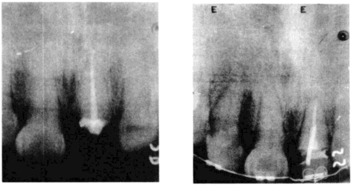
图 4－47　12 和 22 术后一周



图 4－48　12 和 22 冠修复术后

病例三

下列组图（图 4－49 ～ 图 4－55）示患者，21 冠根折，唇侧断端位于龈下 3mm，舌侧断端位于龈上 2mm，牙髓暴露，探痛，无松动，牙龈轻度充血水肿。行根管治疗术，正畸牵引术联合牙冠延长术后冠修复的过程。



(a)　　(b)

图 4－49　根管治疗手术后

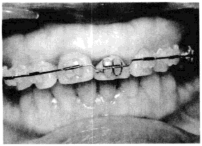


图 4－50　正畸牵引术 4 周，保持 8 周后

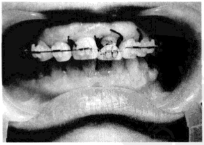


图 4－51　牙冠延长术后

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

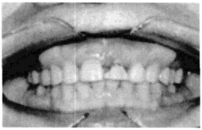


图 4-52　牙冠延长术后 1 周

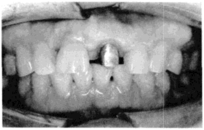


图 4-53　备牙后

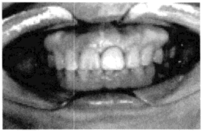


图 4-54　戴牙后

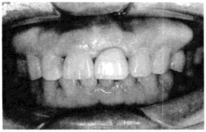


图 4-55　戴牙后半年复诊

参考文献

[1] 曹采方. 牙周病学. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2000.

[2] Karl R, Koerner. Manual of Minor Oral Surgery for the General Dentist. Blackwell Publishing, 2006.

[3] 李声伟，田卫东. 现代口腔修复前外科学. 成都：四川大学出版社，2002.

[4] 欧阳翔英. 有助于残根修复的牙冠延长术. 中华口腔医学杂志，2004，39 (3)：205-220.

[5] 费涛，章蕾，李晓杰. 牙关延长术治疗龈染色的临床疗效观察. 口腔医学研究，2007，23 (5)：550-552.

[6] 刘琳，刘春雷，戚向敏. 牙体缺损至龈下患牙的保存方法比较及临床治疗. 口腔医学研究，2007，23 (4)：417-419.

[7] 徐君伍. 口腔修复学. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2003：108.

[8] 张辉，丁越，孙晓菊. 牙冠延长术在残根残冠修复中的临床疗效. 中国实用整形外科杂志，2006，17 (2)：109-111.

[9] 梁焕友，唐倩，李婵秀，等. 牙冠延长术后冠修复的有限元模型建立. 中华口腔医学研究杂志：电子版，2008，2 (6)：579-583.

[10] Allen E P. Surgical crown lengthening for function and esthetics. Dent Clin

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

North Am, 1993, 37 (2): 163 – 179.
[11] Ingber J S, Rose L F, Coslet J G. The "biologic width" —a concept in periodontics and restorative dentistry. Alpha Omegan, 1977, 70 (3): 62 – 65.
[12] Wagenberg B D, Eskow R N, Langer B. Exposing adequate tooth structure for restorative dentistry. Int J Periodontics Restorative Dent, 1989, 9 (5): 322 – 331.
[13] Lanning S K, Waldrop T C, Gunsolley J C, et al. Surgical crown lengthening: evaluation of the biological width. J Periodontol, 2003, 74 (4): 468 – 474.
[14] 韩蔚，欧阳翔英，王新知，等. 牙冠延长术的疗效及影响因素分析. 中华口腔医学杂志，2004，39 (4)：280 – 283.
[15] Deas D E, Moritz A J, McDonnell H T, et al. Osseous surgery for crown lengthening: a 6-month clinical study. J Periodontal, 2004, 75 (9): 1288 – 1294.
[16] Perez J R, Smukler H, Nunn M E. Clinical evaluation of the supraosseous gingivae before and after crown lengthening. J Periodontol, 2007, 78 (6): 1023 – 1030.
[17] Pontoriero R, Carnevale G. Surgical crown lengthening: a 12-month clinical wound healing study. J Periodontol, 2001, 72 (7): 841 – 848.
[18] Newman M G. Carranza's Clinical Periodontology. Oversea Publishing House, 2001.
[19] Padbury A J, Eber R, Wang H L. Interactions between the gingiva and the margin of restorations. J Clin Periodontol, 2003, 30 (5): 379 – 385.
[20] Lang N P. Periodontal considerations in prosthetic dentistry. Periodontol 2000, 1995, 9: 118 – 131.
[21] Harrison J D, Chiche G, Pinault A. Tissue management for the maxillary anterior region. Esthetics of Anterior Fixed Prosthodontics, 1994: 143 – 159.
[22] Heithersay G S. Combined endodontic-orthodontic treatment of transverse root fractures in the region of the alveolar crest. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1973, 36 (3): 404 – 415.
[23] Lovdahl P E. Periodontal management and root extrusion of traumatized teeth. Dental Clinics of North America, 1995; 39 (1): 169 – 179.
[24] Koeadereli I, Tasman F, Guner S B. Combined endodontie-orthodontic and prosthodontic treatment of fractured teeth. Casere Port. Aust Dent J, 1998, 43 (1): 28 – 31.
[25] Mantzikos T, Shamus I. Forced eruption and implant site development: soft tissue response. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1997, 112 (6): 596 – 606.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[26] 段银钟，林珠. 口腔正畸生物学. 西安：世界图书出版公司西安公司，1994.

[27] Kozlovsky A，Tal H，Lieberman M. Forced eruption combined with gingival fiberotomy：a technique for clinical crown lengthening. J Clin Periodontol，1988，15（9）：534 –538.

[28] Minsk L. Orthodontic tooth extrusion as an adjunct to periodontal therapy. Compend Contin Educ Dent，2000，21（9）：768 –770，772，774.

[29] Bondemark L，Kurol J，Hallonsten A L，et al. Attractive magnets for orthodontic extrusion of crown-root fractured teeth. Am J Orthod Dentofacial Orthop，1997，112（2）：187 –193.

[30] Ziskind D，Sehlnidt A，Hirschfeld Z. Forced eruption technique：rationale and clinical report. J Prosthet Dent，1998，79（3）：246 –248.

[31] Ziskind D，Sharon E，Hirscllfeld Z. Analysis of tooth movement during forced orthodontic eruption. J Prosthet Dent，2000，84（4）：462 –466.

[32] Tjan A H，Miller G D. Some esthetic factors in a smile. J Prosthet Dent，1984，51（1）：24 –28.

[33] Rubin L R，Mishriki Y，Lee G. Anatomy of the nasolabial fold：the keystone of the smiling mechanism. Plast Re-constr Surg，1989，83（1）：1 –10.

[34] 邵佳龄，蔡中. 微笑美学的研究与进展. 中国实用美容整形外科杂志，2005，16（10）：296 –298.

[35] Hunt O，Johnston C，Hepper P，et al. The influence of maxillary gingival exposure on dental attractiveness ratings. Eur J Orhod，2002，24（2）：199 –204.

[36] Monaco A，Streni O，Marci M C，et al. Gummy smile：clinical parameters useful for diagnosis and therapeutical approach. J Clin Pediatr Dent，2004，29（1）：19 –26.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第五章　生物医学材料的发展及其在牙周病治疗中的应用

近30年来，生物医学材料的研究与开发取得了令人瞩目的成就。研究和开发生物性能接近人体组织，具有良好的生物相容性、生物活性和化学稳定性，易塑形、无免疫排斥反应的生物医学材料，满足人们对医用材料日益提高的使用要求，一直是医学界研究和探索的重点。引导再生膜材料和膜下植入材料在牙周组织的修复中起着重要作用。近年来，许多具有良好的生物相容性、生物降解性、生物力学性等的引导再生膜材料和膜下植入材料，得到了大量的发展及临床应用，已成为牙周组织修复研究的热点。

PDG

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第一节
引导再生膜材料的研究

牙周病是引起牙齿缺失的主要疾病，其发病率高达80%～97%，也是造成牙槽骨吸收和牙松动脱落的主要原因。传统的治疗方法只是去除局部刺激因素，消除炎症，但不能使丧失的牙周组织尤其是骨组织再生。如何恢复丧失的牙周组织，已成为牙周病治疗的难点和热点。早在1957年，Murray等人在狗髂骨的缺损上覆盖塑料网架，缺损内形成了大量的新生骨；20世纪60年代，Melcher、Linghorne等人分别在狗腓骨的洞形缺损上覆盖醋酸纤维膜形成类似的结果。20世纪80年代初，Nyman及Gottlow等提出了引导性组织再生（guided tissue regeneration，GTR）的概念。依据Melcher提出的牙周组织再生潜能理论发展起来的引导组织再生术，是借助膜性生物材料作为物理屏障，在牙槽骨丧失部位形成有利于牙周膜细胞生长的足够、稳定的空间，引导牙周膜细胞优先迁移、生长、冠向增殖，同时阻止结缔组织细胞、上皮细胞等非成骨性细胞向骨缺损区内侵入，促进缺损区新骨组织生长、重建，增加骨量，并获得牙槽骨的再生修复。

膜性生物材料在引导组织再生中的作用主要包括膜的机械屏障作用（阻止非成骨性细胞向骨缺损内侵入）、膜的传导作用（使源自牙周膜的骨生成细胞在其表面贴附、增殖分化）、膜的诱导作用（刺激骨缺损区内源性BMP等骨生长因子的释放、聚集，形成稳定的骨诱导空间）、膜保护及稳定血肿的作用和膜促进骨微循环系统重建的作用和膜的空间维持作用等。

GTR术成功的关键在于膜性生物材料的选择。理想的膜材料要求组织相容性好，无细胞毒性和免疫原性；植入体内可完全降解，降解产物不会抑制骨形成或加速骨吸收，膜的降解速度与骨组织再生速率相一致，并最终完全被骨组织所替代；膜的加工成形性好，具有足够的机械强度，能有效维持膜下三维再生空间；同时膜还可作为外源性细胞因子释放的载体，通过细胞因子的信号传递，来实现对目的细胞增殖和分化的调控，以促进骨缺损区新骨生长。

GTR术中屏障膜的功能是创造一个有利于组织愈合的空间，更大程度地发挥组织自身重建功能，应用于GTR术的屏障膜必须具备细胞阻隔和引导特定组

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

织再生的功能。目前应用于 GTR 术的膜性生物材料比较多，根据在体内是否降解，可将其分为可降解膜和不可降解膜两类。

一、不可降解膜

不可降解膜材料以聚四氟乙烯（polytetrafluoroethylene，PTFE）为代表，包括聚四氟乙烯（PTFE）、硅酮膜、醋酸纤维素膜、钛膜等。这些膜材料具有以下共同特征：①材料厚度一般为 0.1 ～ 0.5 mm；②膜材料性能稳定，无细胞毒性，组织相容性好；③不易和基质糖蛋白结合，能减少上皮附着；④拥有一定韧性，有较强的机械性能和再生空间保持能力；⑤膜材料在体内不产生代谢，不影响再生过程；⑥可任意调整膜在体内的时间，出现并发症可及时取出；⑦材料不被组织吸收，需再次手术取出。

大量的研究表明：PTFE 具有良好的生物相容性、比较理想的机械强度、稳定的物理性能和化学性质。动物实验和临床研究结果显示，应用 PTFE 治疗牙周缺损时，新生的牙骨质和牙周结缔组织是阴性对照组的两倍多；应用于颌骨、颅骨、长管状骨等的骨缺损修复治疗时，能明显促进新骨生长。由于有关 PTFE 的研究最多、临床应用最多、疗效良好，因此目前已将 PTFE 用作与其他 GTR 膜材料对比的“金标准”（gold standard）。PTFE 膜已经商品化，常见的有 Gore-Tex、Sartorius、Biopore 等，价格昂贵。

钛膜在临床应用上的报道也较多，它有不可降解膜成骨效果好的优点，同时也有易暴露和需要二次取出等缺点。钛膜在使用时需要特殊的钛钉固定位置，使用上有一定的不方便，因此，对其性能的改进也在不断地研究。有研究发现，在钛膜表面制备微孔，有利于加快微循环的早期建立；有报道表明，通过降低钛膜的厚度来增加钛膜的组织亲和性，也能减少膜早期暴露的几率。目前仅有部分医生根据临床适应症采用钛膜。

其他的不可降解 GTR 膜材料还有以下几种，例如：Nucleo－pore、微孔滤膜（millipore filter）、Ultrathin、半通透硅膜、Biobrane 等均以商品的形式应用于动物实验或临床治疗。

虽然不可降解膜具有较大的机械强度，易于维持骨缺损的外形，对血凝块保护作用较大，与组织有较好的生物相容性，在临床应用中取得了较好的效果。但由于不可降解膜材料需要二次手术取出，不仅延长了治疗时间、增加患者的创伤和痛苦，而且再次手术可能对牙龈组织造成损伤，影响骨组织的持续愈合，难以被患者所接受。因此，目前 GTR 膜材料更多地趋向于生物可降解膜材料的研究和使用，把不可降解膜材料作为 GTR 膜材料发展的基石。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

二、生物可降解膜

生物可降解膜材料包括：以聚乳酸（polyglycolic acid，PLA）及聚乳酸聚羟基乙酸共聚物（poly lactic-co-glycolic acids，PLA/PGA）为代表的人工合成高分子膜和以胶原膜、壳聚糖膜为代表的天然高分子膜，以及自体结缔组织或异体移植冻干硬脑（脊）膜、Gagile 膜等。理想的生物可降解膜应具备以下几点：①良好的生物、组织相容性及细胞亲和性；②有一定的柔韧性和易操作性；③良好的机械性能和再生空间的维持能力；④有选择性的引导组织细胞再生，并具备阻挡成纤维细胞通透的作用；⑤膜的降解速率有可预测性，能在体内维持足够长的时间以利于新骨的形成；⑥其降解率必须与新牙槽骨生长率相适应，并可完全降解；⑦在体内最好是通过水解作用降解，降解产物应不引起机体免疫反应和炎症反应，不改变周围组织的 pH 值，对成骨无任何不良影响。

生物可降解膜材料运用于 GTR 技术，必须掌握好组织再生与膜材料降解吸收之间的关系。GTR 实验和临床研究表明在骨缺损修复中，膜的选择对骨缺损修复有重要意义，骨组织再生的数量和速度与膜的使用及其性能有直接关系。牙周 GTR 屏障膜在体内存在的时间应该依据牙周组织前体细胞冠方移动，贴附于根面并发挥其功能作用的时间而定。细胞动力学和实验创伤治愈模型提示牙周缺损的关键修复期一般为 2 ～ 4 周，所以，一般倾向于将可降解性膜的有效性能保持时间控制在 6 周左右。Gaffesse、Igihaut 和 Karring 等的研究表明：牙周细胞在实行手术后的 1 周和 2 周再生能力最强，第 3 周后再生能力减弱，而上皮组织的增生发生在实行手术后的前 2 周内。因此认为进行牙周治疗的 GTR 膜至少得保持其结构 3 ～ 4 周。大部分学者通过对种植手术及牙周治疗中 GTR 技术运用的观察和研究，提出 GTR 膜保留的时间应在 6 ～ 8 周以上。Weng 等则认为人类骨形成的正常生理周期为 17 周，因此应用于骨缺损修复的理想膜材料，其降解时间应为 17 周左右。若膜保存的时间短于骨形成的生理周期，骨再生的质量将受到影响。

（一）人工合成高分子聚合物膜

人工合成高分子聚合物膜的种类很多，常用的有聚乳酸（polylactic acid，PLA）、聚羟基乙酸（polyglycolic acid，PGA）、聚乳酸聚羟基乙酸共聚物（poly lactic-co-glycolic acids，PLA/PGA）、聚氨基甲酸酯、Polyglatin－910 等，其中研究最多的是 PLA、PGA 和 PLA/PGA。

PLA 是 α－聚酯类合成高分子材料，该类聚合物生物相容性良好，体内的主要降解方式是非特异性的水解。PLA 的水解产物——乳酸可加入三羧酸循环，最终分解为水和二氧化碳排出体外。其中间降解产物及最终产物均无毒性、无刺激性、无蓄积作用。PLA 亲水性差，机械强度较高，在体内降解缓慢，完全被吸收需 12 个月或更长时间。Robert 等对不同分子量的 PLA 共混物进行研究表明：其

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

降解速度与混合物中高分子量聚乳酸与低分子量聚乳酸的含量有关，其中低分子量聚合物的含量越高，降解速度越快。通过改变混合物中不同分子量聚乳酸成分的含量和孔隙率可改变降解时间，制备出适合不同需要的 GTR 膜材料。

PGA 同样是 α－聚酯类合成高分子材料，生物相容性良好，其体内降解除了以水解方式降解外，还可被非特异性的酯酶和羧基肽酶分解为羧基乙酸单体，随尿液排出。PGA 具有亲水特性，其机械强度较弱，体内完全降解时间仅为 8 ～ 12 周，一般不单独作为生物膜材料。

PLA/PGA 共聚物是可降解膜性材料中研究最多的一类，其机械强度、抗张强度等物理性能可通过改变聚合物的分子量、聚合物的表面积（即人为控制聚合物的孔隙率、孔径大小）而改变；其体内降解过程主要通过水解完成，降解期一般为3 ～ 4个月。该共聚物既具有足够的机械性能，能保证屏障膜在治疗期间维持再生空间的稳定；又避免了屏障膜在体内存留时间过长而增加引起并发症的机会。PLA/PGA 共聚物一般由排列有序的 PLA 与 PGA 纤维构成均匀一致的封闭性薄膜，表面附有多方向分布的 PGA 纤维束。封闭性薄膜的作用在于将软组织与骨缺损隔开，并赋予屏障膜较高的初始抗张强度；而方向任意分布的 PGA 纤维束一方面促进结缔组织长入以利于伤口愈合，另一方面阻止上皮细胞的迁移。多方向分布的 PGA 纤维束还避免了形成明显的隧道，从而减少了细菌沿隧道进入伤口的可能性。

总的说来，此类人工合成的高分子聚合物膜材料具有质量稳定，能成批大量生产，材料的孔径、降解率等参数易于控制等优点；但这类聚合物必须化学合成，制备过程中需要加入一些添加剂，这些添加剂可能残留在产品中，植入机体后可引发一些对机体不利的免疫反应。

（二）天然高分子膜

天然高分子聚合物膜是由天然存在的细胞外基质制备而成，这类天然材料大多数具有良好的细胞相容性，但同时存在难于批量生产、质量稳定性较差、降解率等参数难于控制和力学性能较差等缺点，因此在材料的选择、提取和制备方面尚有待进一步改进。可用于研究的天然高分子聚合物膜种类很多，常用的有胶原膜、壳聚糖膜、聚羟基烷酸酯（poly-hydroxyalkanotes，PHAs）膜、自体结缔组织或异体冻干骨膜、异体冻干硬脑（脊）膜、Gagile 膜等，其中研究最多的是胶原膜。

1. 胶原膜

胶原膜是应用最多的一种天然膜材料。它是一种含羟脯氨酸、由三螺旋结构的纤维组成的物质，胶原材料是一种优良的可用于 GTR 的生物材料，它具有以下优点：①生物相容性好，抗原性低；②具有凝血作用，能促进组织的愈合；③降解速度可以调控。胶原可取材于不同种动物及不同部位，又由于其基本结构组成、分子间交联情况及制造过程中的化学处理方法不同，治疗效果有一定的差

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

异。胶原与人体相容性良好，植入人体后无刺激性，无毒性反应，能够促进细胞增殖，加快伤口愈合，其降解产物——氨基酸对机体也无毒副作用。作为 GTR 屏障膜的胶原还具有很多优点：①胶原是结缔组织的主要成分，可参与组织代谢；②胶原对成纤维细胞有诱导性；③胶原能抑制冠方上皮细胞移动；④胶原有止血作用；⑤胶原是良好的 BMP 缓释载体，亦可作为药物的缓释载体。目前认为胶原在牙周组织中降解的机制有以下几个方面：①唾液酶的降解作用；②机械性破坏作用；③胶原酶的降解作用；④植入急性期多核巨细胞与巨噬细胞的吞噬作用。

胶原膜的最大优点在于可在体内降解，无需二次手术取出；但是严密缝合创口的要求与不可降解膜一样，因此不能避免诸如延长切口、创伤增加和愈合后角化龈宽度较少等缺点，影响了后期修复的美学效果和长期成功的机会。胶原膜的另外一个优点是暴露后有一定的抗感染能力，所以即使暴露，感染的机会也较不可降解膜少，临床无需早期取出，对成骨效率的影响较小，在牙周组织缺损修复的方面有着重要应用价值。目前胶原膜在临床应用的范围越来越广，不仅可引导牙周组织、根尖周组织的修复，在治疗牙槽嵴萎缩方面，其有效率接近 100%；在颌骨、颅骨、长管状骨等修复的实验研究中亦可防止纤维组织向受损部位增生，保证生长较慢的成骨细胞向创口迁移增殖，促进受损骨组织的再生；同时在肌腱、韧带及腹膜的修复等方面也获得了较满意的效果。胶原膜的主要缺点是机械强度差，对于空间的维持能力不如不可降解膜。临床上有医生采用双层膜覆盖技术，发现可以在一定程度上改善材料机械强度差的缺点。可降解胶原膜的临床应用较多，引导骨再生效果较肯定的有 Bio-guide、Biomend、BiomendExtend、Periogen、Paraguid 等。现在欧美国家研究和应用最多的胶原膜为 Bio-guide 膜。它是将猪胶原经过加工合成，达到高度纯化后制成的具有致密结构的双层生物膜。靠近周围组织面的纤维排列致密，具有良好的细胞阻隔作用；而紧贴骨缺损区纤维排列疏松，有较多的孔隙，起到稳定血凝块的作用并有利于骨细胞与膜结合。该膜的组织相容性好、抗原性低、韧性强、易于操作，降解时间为 4 ～ 6 个月，具有良好的引导组织再生能力，是目前最受欢迎的 GTR 膜材料。在国内暂时只有 Bio-guide 得到临床使用注册。我国目前使用的胶原膜大多为中科院生物医学工程研究所研制的。

在胶原膜的制备中，可以通过不同的交联技术及加工工艺降低胶原的抗原性及细胞毒性，提高其生物相容性并调节其降解速度和机械强度。Minabe 等研究表明：采用戊二醛熏蒸、紫外线照射等多种方法可以提高胶原分子间的交联程度，控制胶原膜在体内的降解时间。对不同交联度的胶原膜比较结果显示：交联越密集，膜的吸收过程越缓慢。但是交联太密集，结缔组织取代胶原膜末端的过程不仅会被延缓，而且膜的柔韧性会下降。Pfeifer 等观察表明交联的胶原膜在手

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

术后的 8 周不会移位，而同样的非交联的薄膜会被有机体很快吸收，这样就不利于引导组织再生。

近年来，我们（中山大学附属第三医院口腔科）与华南理工大学材料学研究所合作，制备用于引导骨组织再生的仿生型改性胶原膜（图 5－1 与图 5－2），由牛腱提取 I 型胶原，经热脱氢法（DHT）及紫外线照射交联制备而成。交联处理后的胶原膜变薄，韧性增大，机械强度增强，可获得更大的抗变形能力和韧度，有利于维持膜下再生空间的稳定；同时，该仿生型改性胶原膜的膨胀率下降，可避免在应用过程中与组织液或血液接触时，发生体积过于膨大，而导致创口破裂，膜暴露引发感染，影响 GTR 术的成功。我们的研究还证实该仿生型改性胶原膜与人牙周膜成纤维细胞之间具有良好的细胞相容性，细胞可在膜材料疏松面粘附、生长和增殖（图 5－3 ～ 图 5－6），并维持其分泌胶原、碱性磷酸酶及骨钙素的生物学功能，有望应用于临床 GTR 术，实现牙周组织的再生。

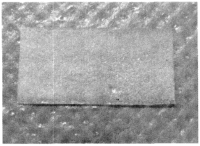


图 5－1　疏松层

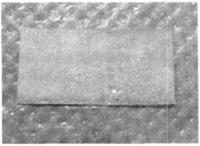


图 5－2　致密层

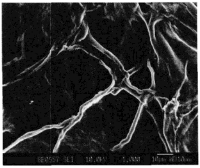


图 5－3　疏松层扫描电镜观察

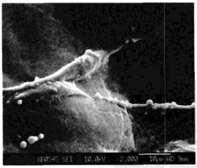


图 5－4　细胞培养第一天，PDLCs 在膜材料疏松层表面紧密粘附生长，呈长梭形

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

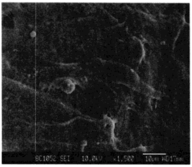


图 5－5　细胞培养第三天，PDLCs 在膜材料疏松层表面堆积复层生长，细胞呈梭形，相邻细胞胞体相连

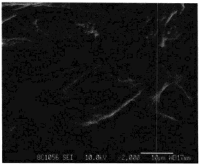


图 5－6　细胞培养第六天，PDLCs 在膜材料疏松层表面密集复层生长

虽然胶原膜在牙周治疗中应用相当广泛，但胶原膜用于 GTR 的研究难点之一在于胶原膜在体内降解过快；另一个难点是相对于 GTR 膜的要求来说，胶原的抗张强度较小，在应用过程中容易塌陷而失去空间维持能力。Tal 等尝试将胶原凝胶置于胶原屏障膜下，动物实验结果表明，实验组新生牙骨质和牙槽骨均高于对照组，这为提高胶原膜抗张强度提供了一个新思路。此外，胶原膜具有一定的免疫性，可引发机体的免疫反应和慢性炎症反应，而且胶原的来源以及类型不同，它们引发的机体反应也不尽相同，目前尚缺乏胶原膜以及具有填料的胶原膜材料的大量的安全性实验资料。

2. 聚羟基烷酸酯（poly-hydroxyalkanotes，PHAs）膜

PHAs 是原核微生物在营养不平衡的生长条件下积累的一类高分子聚合物。早在 1925 年就有学者发现某些原核生物能像动物贮存脂肪、植物贮存淀粉一样贮存 PHAs，用以作为未来生长所需的碳源和能源储备。当这些原核生物能够从环境中得到均衡营养时，PHAs 在它们体内的贮存量很少，甚至不可觉察。而当它们新陈代谢所需的某些元素如氮、磷等匮乏时，作为碳源和能源储备，它们便超常地合成并贮存热塑性 PHAs。由于原核微生物合成的 PHAs 能在生态环境中降解，不仅具有与化学合成塑料——聚丙烯相似的性质，如物理、化学稳定性好，对温度、压力、酸碱度的适用范围广，以及耐溶剂性强等特点，而且还具有聚丙烯所没有的特殊性能，如生物降解性、生物相容性、光学活性等，成为具有广阔应用前景的新型热塑材料，其中聚羟基丁酸是一种最早发现和研究的 PHAs 类生物可降解材料。

（1）聚羟基丁酸（poly-beta-hydroxybutyric-acid，PHB）的发现。

1925 年 Lemoignel 首先发现了 PHB，并于 1964 年最早从细菌中分离出来，是目前较广泛应用于组织工程的一种生物合成材料。PHB 可在体内降解，其降解形式有水解和生物降解两种，最终可形成 CO_2 和 H_2O。PHB 具有天然的塑性，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

不过单纯的 PHB 结晶度过高、易碎、力学性能差，同时还存在热不稳定、易产生热分解、难以加工，以及生物降解速度慢等缺点，这在一定程度上限制了 PHB 的应用范围。深入的研究发现，某些原核微生物所合成及贮存的并不是单纯的 PHB，而是若干种含 4 ～ 10 个碳原子的羟基丁酸的共聚物，这些羟基丁酸共聚物同样具有类似于热塑性塑料的性质，而且能在环境中降解。其中一种共聚物简称聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚物，具有比 PHB 更好的柔韧性和更低的熔化成形温度。

（2）聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚物（poly－hydroxybutyrate－hydroxyvalerate，PHBV）的合成。

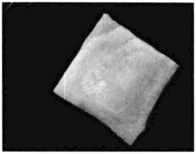
PHBV 是 PHB 的一个重要衍生物，它将柔性链段的羟基戊酸（hydroxyvalerate，PHV）引入 PHB 主链，形成 PHBV 共聚物，改善了 PHB 的缺点，使其脆性降低，韧性增强，从而具有比 PHB 更好的机械性能。PHBV 的合成与 PHB 生物合成过程中所涉及的各种酶的专一性不强有关，同一种真养产碱杆菌可以在不同的条件下生物合成 PHB 或 PHBV，特别是以有机酸作为碳源的菌株，在含偶数碳原子如丁酸培养基中，可将丁酸先转化为羟基丁酸，再以其为单体聚合成 PHB。倘若培养基中存在一种主链碳原子为奇数的脂族酸如丙酸或戊酸为共同碳源，该菌株可将奇数碳有机酸转化为羟基戊酸和羟基丁酸，后经胞内聚酯酶聚合成为羟基丁酸（PHB）和羟基戊酸（PHV）的无规共聚物 PHBV。

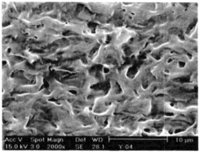
这两类的聚羟基烷酸酯 PHB、PHBV 均是原核微生物在碳、氮营养失衡的情况下，作为碳源和能源贮存而合成的热塑性聚酯。它们具有良好的生物降解性和生物相容性，无毒、无刺激、无免疫原性。聚合物在体内的降解方式有水解和生物降解两种形式：水解产物为 β－羟基丁酸，最终经酮代谢为 CO_2 和 H_2O；生物降解方式是通过体内微量的酯酶破坏酯键，同时巨噬细胞侵蚀而使材料降解。两种降解方式的产物在机体内均不会引起机体的不良反应，其降解时间为 3 ～ 4 个月，20 世纪 60 年代已用于制造可吸收缝线。目前有研究探讨将 PHB 制备成膜，作为引导组织再生的天然膜材料的可行性，实验表明 PHB 膜应用于狗的种植手术及下颌骨扩大实验均表现了良好的引导骨组织再生能力。但单纯的 PHB 结晶度过高、易碎、力学性能差、热不稳定，且生物降解速度慢，在一定程度上限制了 PHB 的应用；PHBV 则改善了 PHB 的缺点，具有比 PHB 更好的机械性能，其脆性降低，韧性增强。目前研究表明 PHBV 可用于构建心脏生物瓣膜，其效果优于 PHB，但对将 PHBV 作为引导再生膜使用的报道极少。

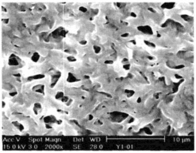
近年来，我们（中山大学附属第三医院口腔科）与华南理工大学材料学研究所合作，制备了用于引导骨组织再生的 PHBV 膜（图 5－7 ～ 图 5－8）。研究表明：PHBV 膜生物相容性好，对骨髓基质细胞无毒性作用；植入体内未见明显的炎症细胞浸润，炎症反应不明显。在犬胫骨骨缺损修复的动物实验中，可见 PHBV 膜机械性能良好，可维持骨组织再生所需的空间，未出现膜下空间塌陷的

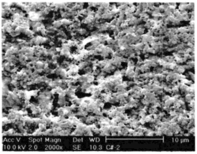
公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

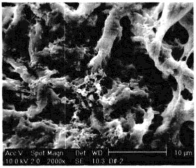
现象。其引导成骨能力强，骨缺损区新骨生成速度快，新生骨组织的修复质量好、钙化程度高。但该膜体内降解仍较缓慢，12 周新骨基本形成时，该膜仍未能完全降解（图 5－9 ～ 图 5－12）。PHBV 作为一种具有广阔应用前景的引导骨再生膜材料，对其降解速率的调控仍待进一步研究和完善。

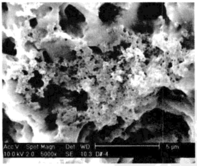

图 5－7　PHBV 膜大体观察


图 5－8　PHBV 膜扫描电镜观察（×2000）


图 5－9　植入 2 周，膜孔径变大（×2000）


图 5－10　植入 4 周，膜表面粗糙（×2000）


图 5－11　植入 8 周，膜孔径进一步增大（×2000）


图 5－12　植入 12 周，膜孔径渗入到膜的内部（×5000）

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

3. 冻干异体骨膜

屏障膜在骨组织修复中的运用，实际上起的是一个模拟骨膜屏障的作用，因此有人认为可以用冻干异体骨膜引导骨组织再生。1999 年 Barbozass 等进行的狗牙槽嵴缺损修复的动物实验结果表明：冻干异体骨膜是一种良好的屏障膜，具有引导骨组织再生功能。我国刘希云等用 31 只日本大白兔的下颌骨做自体对照研究亦表明冻干异体骨膜可在体内维持 8 ～ 12 周，具有良好的生物相容性，能阻挡纤维组织长入骨创面，分隔不同细胞及引导组织再生。此外，也有研究将冻干异体脑膜及冻干异体脊膜用于 GTR 技术。但此类冻干异体骨膜的来源有限，临床研究报道不多，尚有待进一步的深入探讨。

三、生物化屏障膜

单纯的 GTR 膜只是起到了机械性阻挡和隔离作用，治疗后很难达到牙周组织的完全再生，因此对 GTR 材料进行合理的改性，与其他的有机材料、诱导剂、生长因子结合，或者加入其他辅剂或药物，改善材料的理化性能和生物相容性是 GTR 材料的发展趋势。生物化屏障膜成为目前研究热点。生物化屏障膜的含义是屏障膜不仅具有单纯物理阻断作用，还带有一定的生物活性，引导、诱导牙周组织前途细胞生长、分化、增殖，并防止龈缘退缩、细菌感染等并发症。目前采用较多的生物化屏障膜的设计是把可降解性屏障膜、生物活性因子及缓释载体三者复合在一起。

（一）生长因子

生长因子是一类存在于体内的生物活性因子，与靶细胞上的相应受体结合，调节细胞生长、伤口愈合及组织再生的有关基因。牙周组织的再生修复首先需要有一定数量的健康牙周细胞（成骨细胞、成牙骨质细胞和牙周膜成纤维细胞），而生长因子恰能增强这些细胞的活性。目前认为与牙周组织再生有关的生长因子主要有：骨诱导形成蛋白（bone morphogenetic proteins，BMPs）、釉基质蛋白（enamel matrix proteins，EMPs）、碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）、血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）和转化生长因子 β（transforming growth factor-β，TGF-β）等。

近年来的研究表明，生长因子是具有生物活性的多肽，作为机体细胞学反应和功能的重要因子，能促进组织的修复和再生，它们能在相应靶细胞表面高度亲和性受体的介导下，调节影响不同类型细胞的增殖、分化、趋化、移行、代谢、免疫应答、物质合成等，在软硬组织的修复中发挥重要作用。在牙周组织的修复中，不同种类的生长因子对牙周细胞 DNA 合成能力有剂量依赖性增强效应，而且对牙周组织有选择性趋化作用，能调节和促进牙周组织的修复。在牙周病治疗

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

方面，已有很多应用生长因子修复组织缺损的尝试，并取得了可喜的成果。在骨组织修复方面，生长因子也起到了不可忽视的作用，它参与了骨生长代谢的调节，有利于骨和创伤的修复，促进骨的生长。将特定的生长因子与膜材料结合，用于牙周、骨组织的 GTR 技术可望提高牙周病的治疗、牙种植及骨缺损、骨折愈合的成功率。

1. 骨诱导形成蛋白（Bone Morphogenetic Protein，BMP）

BMP 是一种特殊的生长因子，它是从骨组织中提取的一种低分子量酸性多肽，具有低抗原性和同源性，是一种高效的骨诱导因子，在骨缺损修复和骨组织工程方面已得到广泛的研究和应用。目前对 BMP 的提取、提纯、制备、应用及作用机制等方面的研究已取得很大进展，但无论从动物还是人的骨质中提取 BMP，其步骤复杂，各批提取物的纯度和活性常不相同，质量难以保证，且骨质中的 BMP 含量很少，难以大量生产。近年来，随着分子组织工程学的迅速发展，以基因转染为重要内容的分子生物学技术在牙周组织工程领域得到广泛的应用，因此人们积极研究探索利用基因工程技术生产重组人转化骨诱导形成蛋白 rhBMP，并获得成功，其中以 rhBMP－2 的骨诱导活性最强，对它的研究也最为广泛和深入。Jin 等利用基因转染技术获得稳定表达具有 BMP 生物活性的种子细胞，体外将此细胞与明胶复合，修复鼠牙槽骨人工缺损取得成功，为 BMP 在牙周组织工程中的应用开辟了新的研究空间。研究证实，BMP 促进骨形成的作用在于：可诱导血管周围的未分化间充质细胞及骨髓基质细胞分化为软骨细胞和骨细胞，既可使之具备成骨能力而形成新骨或骨样组织，同时能进一步使靶细胞具备合成和分泌内源性 BMP 的功能，起扩大和促进骨生成的作用。BMP 在牙周组织再生中的作用则表现为：BMP 能促进人 PDLCs 的增殖和蛋白合成，提高 PDLCs 的碱性磷酸酶活性；促进成骨细胞表型的表达、DNA 合成以及牙骨质的形成；能诱导牙周组织中未分化间充质细胞分化为成牙骨质细胞和成骨细胞。

将 BMP 引入 GTR 技术中，能增加骨形成的速度，促进牙周组织不同细胞成分的分化、新生，丰富和发展 GTR 理论和技术。王勤涛等将 BMP 和 GTR 法联合应用修复牙周缺损，较单纯 GTR 法获得更多的牙槽骨及牙骨质的再生；Wikesjo 等将 BMP 和 GTR 法联合应用于动物实验证实：联合治疗组较单纯 GTR 组有更多的新生牙周组织形成，结果具有显著性差异。

2. 釉基质蛋白（Enamel Matrix Proteins，EMPs）

EMPs 是牙胚未矿化釉基质中所含有的蛋白成分的总称，它不是某一特定的蛋白，而是一种“蛋白混合”，其中包括：釉原蛋白（amelogenin）、成釉蛋白（ameloblastin，又称为 amelin 或 sheathlin）、釉丛蛋白（tuftelin）、釉蛋白（enamelin）、多种硫酸化的蛋白（sulfated proteins）以及一些釉质蛋白酶等。这些蛋白由成釉细胞分泌，在釉质的生物矿化过程中起重要作用。EMPs 的作用机理表现

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

在：①促进牙周膜细胞的增殖，提高其蛋白合成能力，促进矿化结节形成；②促进牙周膜细胞的粘附；③促进牙周膜细胞自分泌一些生长因子，如转化生长因子－β_1、血小板源性生长因子－AB、胰岛素样生长因子－Ⅰ等，同时细胞内信号分子 cAMp 的水平也增加；④增加牙周膜细胞的 DNA 合成，促进细胞的有丝分裂；⑤促进前成骨细胞增殖；⑥促进成牙骨质细胞的增殖，抑制骨钙素表达，轻微上调骨桥蛋白基因转录，抑制细胞介导的生物矿化；⑦虽然 EMPs 自身并不能诱导骨形成，但在其他骨诱导成分的存在下可以发挥协同作用，促进骨的形成，从而表现出骨促生作用。

许多研究表明 EMPs 在牙根的牙骨质发生及牙周附着器的发育中起到关键作用，EMPs 可以促进牙周膜细胞对牙根面的粘附，通过一系列的反应诱导牙周组织再生。当前一些关于应用 EMPs 的研究资料支持了 EMPs 临床应用的安全性和有效性：Cochran 等对狒狒不同牙周骨缺损进行常规刮治及根面平整后，实验组应用中性 EDTA 及 EMPs 处理，对照组仅应用中性 EDTA。5 个月后，实验组较对照组有更多的牙周组织形成，在 1 ～2 mm 骨缺损中，实验组较对照组新牙骨质高度增加 45%，新骨高度增加 31%；而骨缺损为 4 ～6 mm 时，实验组与对照组的新组织高度是相似的。Giannobile 和 Somerman 的实验表明，治疗牙周骨缺损中利用 EMPs 可以提高临床附着水平而减少牙周探诊深度；Heden 应用 EMPs 为 72 例骨下袋的患者进行治疗，术后 12 个月其牙周探诊深度及临床附着水平等指标得到明显改善；Cochran 等将 EMPs 与自体骨移植引导牙周组织再生，组织学观察有新生的牙周韧带插入牙周骨和牙骨质中；Sculean 等应用釉基质蛋白衍生物联合生物玻璃治疗牙周骨内缺损，结果表明联合应用 EMPs 可促进牙周骨愈合，其疗效优于单纯翻瓣组；Rosen 等研究也证实釉基质蛋白与异体冻干骨联合应用可以促进牙周缺损的愈合；Araujo 等的研究表明 EMPs 和 GTR 法联合应用可在根尖缺损部位形成无细胞性牙骨质，而单纯应用 GTR 则仅形成细胞性新牙骨质；Levokic 等联合应用多孔牛骨无机物、釉基质蛋白与胶原膜，有效地治疗了重症牙周炎（初始探诊深度 >8 mm）的骨内缺损，结果获得了更多的临床附着，显示出釉基质蛋白与 GTR 术联合应用的优势。

3. 其他生长因子在骨修复中的作用

碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）能促进牙周膜细胞的增殖，刺激细胞外基质的合成，同时，bFGF 还可促进牙周膜新生血管网形成，提供牙周膜细胞的血供，为牙周组织再生创造良好条件，因此局部应用外源性的 bFGF 能明显促进牙周膜、牙骨质和牙槽骨的修复重建。Wang 等将外源性 bFGF 加入脱矿骨基质一起修复牙槽骨缺损，可见 bFGF 能刺激新骨往移植骨区生长，并有浓度依赖性；Rossa 等进行的动物实验表明，将 bFGF 与 GTR 联合应用于狗的Ⅲ度根分叉人工牙周缺损，术后 3 个月可见 bFGF 与 GTR 联合治疗

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

组较单独应用 GTR 组有更多的新生牙周组织形成。

血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）是牙周支持组织修复和再生的有效介质。PDGF 有 PDGF－A、PDGF－B、PDGF－C、PDGF－D 及其形成的 4 个同源二聚体 PDGF－AA、PDGF－BB、PDGF－CC、PDGF－DD 和一个异源二聚体 PDGF－AB。Nathan 等研究显示 PDGF 主要通过增强氨基葡聚糖、透明质酸酶和纤维结合蛋白沉积来促进早期伤口闭合；Giannobile 等发现 PDGF 对牙周组织再生具有明显促进作用；Oates 等研究指出 PDGF－AA、PDGF－BB 对牙周膜细胞的增殖、趋化及基质合成产生影响；Belal 等研究显示 PDGF 对牙周膜成纤维细胞粘附并生长于牙周病变根表面有积极的影响；Cho 等研究发现 PDGF 是唯一能有效刺激牙周膜成纤维细胞迁移和增殖，而没有给病人带来关节强直和根吸收风险的生长因子；Anusaksathien 等利用 PDGF－A、PDGF－B 基因转染人牙龈成纤维细胞 GFCs 在体外修复胶原三维晶体，通过图像分析和 RT－PCR 检测，表明 PDGF 基因转染 GFCs 有潜在的修复牙周软组织缺损的能力；Camelo 等第一次用实验表明，利用人 PDGF－BB 重组体可以获得Ⅱ度根分叉病变牙周组织的完全再生；Park 等用 PDGF＋GTR 和单独使用 GTR 治疗Ⅲ度根分叉缺损，实验结果显示术后 11 周时，PDGF＋GTR 治疗组的治疗位点中有 80% 的骨组织再生，而 GTR 治疗组为 60%，PDGF＋GTR 组较 GTR 组有更多的骨及牙周膜增加，结果有统计学意义；Nevins 等采用随机双盲法进行大规模前瞻性临床对照试验来评估重组人 rHpDGF－BB 的安全性和效能，试验证明了 rHpDGF－BB 治疗牙周骨缺损是安全而有效的，试验组临床附着水平（CAL）获得率显著增加，术后 3 个月牙龈退缩减少，术后 6 个月骨充填较对照组有改善。

胰岛素样生长因子（insulin-like growth factors，IGF）为成纤维细胞和成骨细胞潜在的有丝分裂和趋化因子，能刺激其 DNA、胶原蛋白及非胶原蛋白的合成，加速骨细胞代谢，促进牙骨质新生。

转化生长因子－β（transforming growth factor-β，TGF－β）是骨基质形成刺激因子，它促进 PDLCs 增殖，刺激 PDLCs 的蛋白合成等，从而促进牙周组织再生，研究显示 TGF－β 能明显促进牙周组织的再生和修复，利用重组人转化生长因子－β_1（rhTGF－β_1）联合生物膜能大大促进骨再生，并且低剂量（2.0 mg/ 0.8 mL）与高剂量（20mg/ 0.8 mL）的 rhTGF－β_1 之间没有统计学差异。

富血小板血浆（plateletrich plasma，PRP），含有较高的血小板及丰富的生长因子，这些生长因子主要是 PGDF、IGF、TGF－β_1，具有诱导骨再生的能力，能促进骨缺损的愈合。PRP 由患者自体血液制成，其来源较丰富且取材方便、操作简单，克服了免疫原性和疾病传播。Sánchez、Dugrillon 及 Fennis 等的研究显示：复合 PRP 的人工骨用于骨缺损的修复，能促进新骨生长，明显加速骨愈合。Camargo 等用多孔矿化骨、引导组织再生（GTR）膜和富血小板血浆（PRP）治疗

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

牙周垂直性骨缺损，发现术后6个月时PD明显降低，Al和骨缺损充填增加。

最近也有血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等其他生长因子用于牙周组织再生的报道。

（二）可降解性屏障膜、生物活性因子及缓释载体复合的生物化屏障膜

GTR膜材料本身只起到了机械性阻挡和隔离作用，而引导牙周组织再生中再生空间的维持与阻隔同样重要。一些膜材料，尤其是可降解性膜，缺乏空间维持能力，因此将膜与骨替代材料（缓释载体）联合应用以获取支持；同时结合生物活性因子对再生组织的诱导分化和加速生长作用，将有助于促进牙周组织的再生。为使生物活性因子缓慢释放，通常将其与载体材料复合，以减缓其水解速度，持续地诱导骨组织形成。这种结合了生物活性因子及缓释载体的GTR膜是一种功能性的复合膜，具有重要的临床意义。

一些研究发现，将可吸收性膜材料与BMP、缓释载体结合，生产出既具有传导能力又具有骨诱导能力的功能性复合膜，可减缓BMP的释放时间，保证BMP的浓度从而发挥其诱导活性。何建明等将BMP和同源去抗原牛松质骨（载体）复合物与胶原膜联合用于治疗35例牙周炎、45处牙周骨缺损，与传统的GTR术和牙周翻瓣术相比，更有效地减轻牙龈炎症、减少牙周袋深度和增加临床牙周附着水平。Voijislav等联合应用多孔牛骨无机物、釉基质蛋白与复合胶原乳酸膜，有效治疗了重症牙周炎（初始探诊深度>8mm）的骨内缺损，获得比任何两者联用更多的临床附着，显示出三者联用的优势。

联合应用可降解性屏障膜、生物活性因子及缓释载体引导牙周组织再生的效果，各种报道不尽相同，目前的疗效总结如下：①联合应用可降解性屏障膜、生物活性因子及缓释载体引导牙周组织再生的效果比任何两者联用要好；②联合使用屏障膜与移植物治疗骨内缺损的疗效是否比单独使用膜或者移植物好，尚不能完全确定；③联合使用再生材料（如膜与移植物）治疗下颌Ⅱ度根分叉病变的疗效优于单独膜或移植物，但对上颌Ⅱ度根分叉病变还不能得出类似结论；④只有极少数的病例支持联合使用再生材料（如膜与移植物）治疗Ⅲ度根分叉病变的疗效优于单独膜或移植物。

四、展望

理想的屏障膜材料的生物化研究主要包括以下几个方面：①材料表面的净化、粗化、微孔化；②材料的亲水化；③材料的电极化；④材料的生理活性化。从这个角度上来看，生物化屏障膜的研究还处于探索阶段，还缺乏系统性和理论性。通过改进膜材料，使其在理化特性、降解性能、空间维持能力、设计形状等方面有所改进，有助于满足临床治疗的需要。然而，如何根据具体的牙周缺损来设计具体的生物化屏障膜，仍是目前研究的重点和难点。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

随着牙周组织再生机理的阐明，将有希望研究设计出生物化的屏障膜，最终实现牙周组织完全的再生。相信随着 GTR 技术和基因工程技术的发展，功能性复合膜的开发和临床应用必然成为 GTR 技术中新的发展方向。

参考文献

[1] Murrary G, Holden R, Roschlau W. Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. American J Surg, 1957, 93: 385 - 390.

[2] Melcher A H, Dreyer C J. Protection of the blood clot in healing circumscribed bone defects. J Bone Joint Surg, 1962, 44B: 424 - 428.

[3] Lighorne W J, O'Connell D C. Studies in the regeneration and reattachment of supporting structures of the teeth: Ⅱ. Regeneration of alveolar process. J Dent Res, 1951, 30 (5): 604 - 614.

[4] Nyman S, Lindhe J, Gottlow J, et al. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clin Periodontol, 1982, 9: 290 - 296.

[5] Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long-term results. J Periodontol, 1993, 64 (11 Suppl): 1157 - 1165.

[6] Nyman R, Magnusson M, Sennerby L, et al. Membrane guided bone regeneration: segmental radius defects studied in the rabbit. Acta Orthop Scand, 1995, 66: 169 - 172.

[7] Rosenquist B, Ahmed M. The immediate implacement of teeth by dental implants using homologous bone membranes to seal the sockets: clinical and radiographic findings. Clin Oral Implan Res, 2000, 11 (6): 572 - 582.

[8] Strietzel F P , Khongkhunthian P , Khattiya R, et al . Healing pattern of bone defects covered by different membrane type: a histologic study in the procine mandible. J Biomed Mater Res B Appl Biomater , 2006, 78 (1): 35 - 46.

[9] Takata T, Wang H L, Miyauchi M. Attachment, proliferation and differentiation of periodontal ligament cells on various guided tissue regeneration membranes. J Periodontal Res, 2001, 36 (5): 322 - 327.

[10] Gaffesse R G, Smith B A, Castelli W A, et al. New attachment achievement by guided tissue regeneration in beagle dogs. J Periodontol, 1988, 59 (9): 589 - 594.

[11] Igihaut J, Aukhil I, Simpson D M, et al. Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds. J Periodont Res, 1988,

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

23：107－117.

[12] Karring T, Nyman S, Lindhe J, et al. Potential for root resorption during periodontal wound healing. J Clin Periodontol, 1984, 11 (1)：41－52.

[13] Robert P, Manduit J, Frank R M, et al. Biocompatibility and resorbability of ploylatic acid membrane for periodontal guide tissue regeneration. Biomaterial, 1993, 14 (5)：353－361.

[14] 赵华. 组织引导再生材料的研究现状与发展方向. 口腔材料器械杂志 2002, 11 (1)：22－23.

[15] Parodi R, Carusi G, Santarelli G, et al. Guided tissue regeneration employing a collagen membrane in a human periodontal bone defect：a histologic evaluation. Int J Periodontics Restorative Dent, 1997, 17 (3)：282－291.

[16] Taschieri S, Testoric T, Azzola F, et al. Guided tissue regeneration in endodontic surgery. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2008, 109 (4)：213－217.

[17] Von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes：a clinical study with 42 patients. Clin Oral Implants Res, 2006, 17 (4)：359－366.

[18] Minabe M, Kodama T, Kogou T, et al . Different cross-linked types of collagen implanted in rat palatal gingival. J Periodontal, 1989, 60 (1)：35－43.

[19] Pfeifer J, Van Swol R L, Ellinger R. Epithelial exclusion and tissue regeneration using a collagen membrane barrier in chronic periodontal defects：a histologic study. Int J Periodontics Restorative Dent, 1989, 9 (4)：262－273.

[20] Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, et al. Cross-linked and non-cross-linked collagen barrier membranes disintegrate following surgical exposure to the oral environment：a histological study in the cat. Clin Oral Implants Res, 2008, 19 (8)：760－766.

[21] 欧国敏，包崇云，梁星. 聚羟基丁酸脂膜引导即刻植入种植体周围骨组织再生的研究. 华西口腔医学杂志，2000，18 (4)：215－218.

[22] 陈建洪，唐倩，吴坚，等. 聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚酯膜引导骨组织再生的初步研究. 中华口腔医学研究杂志：电子版，2009，3 (3)：280－286.

[23] 唐倩，李源，梁焕友，等. 聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚酯构建引导骨组织再生膜的实验研究. 中国现代医学杂志，2007，17 (9)：1046－1050.

[24] 唐倩，陈建洪，梁焕友，等. 聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚酯构建引导骨组织再生膜：英文. 中国组织工程研究与临床康复，2008，12 (23)：4554－4558.

[25] Barboza E P. Clinical and histologic evaluation of the demineralized freeze-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

dried bone membrane used for ridge augmentation. Int J Periodontic Restorative Dent, 1999, 19 (6): 601 - 607.

[26] 刘希云，周从豪，娄铁尘. 冷冻异体骨膜引导骨组织再生的实验研究. 中华口腔医学杂志，2000，35（5）：385 - 387.

[27] Jin Q M, Anusaksathien O, Webb S A, et al. Gene therapy of bone morphogenetic protein for periodontal tissue engineering. J Periodontol, 2003, 74 (2): 202 - 213.

[28] 王勤涛，吴织芬，史俊男，等. 骨形成蛋白促进牙周组织再生的动物实验研究. 中华口腔医学杂志，1998，33：27 - 29.

[29] Wikesjö U M, Sorensen R G, Kinoshita A, et al. Periodontal repair in dogs: effect of recombinant human bone morphogenetic protein - 12 (rhBMP - 12) on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. J Clin Periodontol, 2004, 31 (8): 662 - 670.

[30] Cochran D L, Jones A, Heijl L, et al. Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. J Periodontol, 2003, 74 (9): 1269 - 1281.

[31] Giannobile W V, Lee C S, Tomala M P, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) gene delivery for application in periodontal tissue engineering. J Periodontol, 2001, 72 (6): 815 - 823.

[32] Swanson E C, Fong H K, Foster B L, et al. Amelogenins regulate expression of genes associated with cementoblasts in vitro. Eur J Oral Sci, 2006, 114 (Suppl 1): 239 - 243, discussion 254 - 256, 381 - 382.

[33] Heden G, Wennström J L. Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. J Periodontol, 2006, 7 (2): 295 - 301.

[34] Cochran D L, Morton D, Weber H P. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding loading protocols for endosseous dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004, (Suppl 19): 109 - 113.

[35] Sculean A, Kiss A, Miliauskaite A, et al. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. J Clin Periodontol, 2008, 5 (9): 817 - 824.

[36] Rosen P S, Reynolds M A. A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. J Periodontol, 2002, 3 (8): 942 - 949.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[37] Araújo M, Hayacibara R, Sonohara M, et al. Effect of enamel matrix proteins (emdogain) on healing after re-implantation of "periodontally compromised" roots: an experimental study in the dog. J Clin Periodontol, 2003, 30 (10): 855 – 861.

[38] Gurinsky B S, Mills M P, Mellonig J J. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol, 2004, 75 (10): 1309 – 1318.

[39] 葛少华，杨丕山. 碱性成纤维细胞生长因子对牙周组织细胞生物学活性的影响. 上海口腔医学，2001，10 (1)：24 – 28，48.

[40] Shirakata Y, Taniyama K, Yoshimoto T, et al. Regenerative effect of basic fibroboast growth factor on periodontal healing in two wall intrabony defects in dogs. J Clin Periodontal, 2010, 7 (4): 374 – 381.

[41] Oi Y, Ota M, Yamamoto S, et al. Beta-tricalcium phosphate and basic fibroblast growth factor combination enhances periodontal regeneration in intrabony defects in dogs. Dent Mater J, 2009, 28 (2): 162 – 169.

[42] Rossa C, Marcantonio E, Cirelli J A, et al. Regeneration of Class Ⅲ furcation defects with basic fibroblast growth factor (β – FGF) associated with GTR: a descriptive and histometric study in dogs. J Periodontol, 2000, 71 (5): 775 – 784.

[43] 唐鹏，郭乔楠，姜军. PDGF 家族新成员——PDGF – C. 现代生物医学进展，2007，7 (2)：301 – 302，289.

[44] Giannobile W V, Shammari K F, Sarment D P. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. Periodontol 2000, 2003, 31: 125 – 134.

[45] Oates T W, Kose K N, Xie J F, et al. Receptor binding of PDGF – AA and PDGF – BB, and the modulation of PDGF receptors by TGF – beta, in human periodontal ligament cells. J Cell Physiol, 1995, 162 (3): 359 – 366.

[46] Belal M H, Watanabe H, Ichinose S, et al. A time-dependent effect of PDGF – BB on adhesion and growth of cultured fibroblasts to root surfaces. Oral Dis, 2006, 12 (6): 543 – 552.

[47] Cho H, Kozasa T, Bondjers C, et al. Pericyte-specific expression of Rgs: implications for PDGF and EDG receptor signaling during vascular maturation. FASEB J, 2003, 17 (3): 440 – 442.

[48] Anusaksathien O, Webb S A, Jin Q M, et al. Platelet-derived growth factor

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

gene delivery stimulates ex vivo gingival repair. Tissue Eng, 2003, 9 (4): 745 -756.

[49] Nevins M, Camelo M, Nevins M L, et al. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor - BB (rHpDGF - BB) and allogenic bone. J Periodontol, 2003, 74 (9): 1282 - 1292.

[50] Park Y J, Lee Y M, Lee J Y, et al. Controlled release of platelet-derived growth factor - BB from chondroitin sulfate-chitosan sponge for guided bone regeneration. J Control Release, 2000, 7 (2 - 3): 385 - 394.

[51] Koo K T, Susin C, Wikesjö U M, et al. Transforming growth factor-beta1 accelerates resorption of a calcium carbonate biomaterial in periodontal defects. J Periodontol, 2007, 8 (4): 723 - 729.

[52] Sánchez A R, Sheridan P J, Eckert S E, et al. Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in peri-implant defects: a histomorphometric analysis in dogs. J Periodontol, 2005, 76 (10): 1637 - 1644.

[53] Camargo P M, Lekovic V, Weinlaender M, et al. A reentry study on the use of bovine porous bone mineral, GTR, and platelet-rich plasma in the regenerative treatment of intrabony defects in humans. Int J Periodontics Restorative Dent, 2005, 25 (1): 49 - 59.

[54] Jones A A, Buser D, Schenk R, et al. The effect of rhBMP - 2 around endosseous implants with and without membranes in the canine model. J Periodontol, 2006, 77 (7): 1184 - 1193.

[55] 何建明，王慧明．骨形态蛋白复合物联合引导组织再生技术治疗根分叉病变的研究．现代口腔医学杂志，2007，21 (1): 1 - 3.

[56] Sculean A, Windisch P, Szendröi-Kiss D, et al. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects. J Periodontol, 2008, 9 (10): 1991 - 1999.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第二节 膜下骨植入材料的研究与发展

大量研究指出骨再生的形状与数量取决于膜下空间的存在及保持，膜下空间的塌陷、减少会严重妨碍骨再生，因此膜下三维再生空间的保持是引导骨组织再生术最值得注意的问题之一。目前采用的生物膜都不具备足够的机械强度来承受表层软组织的压力或其他外力，都不能有效地保持膜下空间，使得骨组织的再生无法得到保障。因此，一些临床医生开始在屏障膜下置入自体骨或骨代用品，尤其是在牙周组织缺损较大、剩余骨壁数较少的牙周缺损中，依靠充填材料的机械支撑作用，防止膜的塌陷，有效维持膜下预期成骨的空间，以此来改善 GTR 技术的临床疗效。这种将可吸收性膜与膜下骨植入材料联合应用修复牙周骨缺损的方法称为联合牙周再生技术（combined periodontal regenerative technique, CPRT）。大量组织学研究及临床追踪观察证实用于填充牙周骨缺损的骨或骨代用品具有引导新骨形成的能力，与屏障膜联合应用可防止膜塌陷，延缓上皮根向迁移的同时，促使牙周膜前体细胞迅速分化为成骨细胞，实现牙周组织的再生。近年来，CPRT 已成为国内外治疗牙周炎、实现牙周组织再生的新方法。其研究主要集中在生物膜材料和膜下骨植入材料的研究，通过改进材料性能，使其在理化特性、降解性能、空间维持能力、形状设计等方面有所改进，不断满足临床需要。

目前，常用的膜下骨植入材料包括自体骨、异体骨、异种骨、人工合成骨等。

一、自体骨

自体骨是取自患者其他部位的骨，如口腔（上颌结节、拔牙区、骨隆突、缺牙区牙槽嵴等）、髂骨、肋骨等。理想的植骨材料应当具备骨生成性、骨传导性和骨诱导性。目前的骨植入材料中，自体骨是唯一具备以上三种成骨方式的最佳植骨材料。自体骨能够保持细胞活性，且不会引起免疫排斥反应，容易愈合，修复骨缺损效果较好。但由于牙周病多同时累及口腔多颗牙齿，口腔局部取骨，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

骨量有限；髂骨、肋骨需另辟术区，手术较大，需要时间长，且取骨术后疼痛、感染等并发症给患者带来更大的痛苦，故自体骨移植多不为患者所接受，因而限制了自体骨的临床应用。

二、异体骨

异体骨为来自同一物种不同个体的骨移植材料。自 1880 年 Macewen 首次应用异体骨修复骨缺损以来，异体骨移植已经历了百余年历史。实验表明：异体骨移植与自体骨移植愈合过程基本相似，但异体骨愈合速度较缓慢。异体骨在体内愈合过程主要靠爬行替代和骨诱导来完成，主要靠异体骨周围大量间充质细胞侵入而形成新骨。异体骨移植目前在临床上经常应用的材料主要有异体脱矿骨和异体冻干骨。1980 年 Shapoff 移植猴的同种冻干骨，术后 8 周发现绝大多数在新骨形成的同时有移植骨明显的吸收，新骨在移植骨的周围形成，而且大部分有钙化。吴洁等应用异体冻干骨修复了 78 只患牙的 82 处牙周骨缺损，术后 18 个月时成功率为 52.5%，疗效低于 Mellonig、Sepe 等报道的 60%。一些学者报道异体冻干骨修复牙周骨缺损时无感染及移植物排斥反应，也未发生牙根吸收及骨粘连，并证实了异体冻干骨与宿主骨之间有良好的亲和力。由于异体脱矿、冻干骨具有良好的骨诱导性和骨传导性，塑形方便，可以应用于牙周病骨缺损的治疗；同时异体骨来源丰富，并且可长期储存，避免了自体骨来源不足的缺点，容易被患者所接受，已成为替代自体骨移植的首选材料。但由于异体骨移植的免疫排斥反应往往干扰移植骨愈合，可导致移植骨的过度吸收，影响治疗效果；而且还存在传播某些疾病的危险，故目前有关临床研究报道较少。

三、异种骨

异种骨是异种动物骨去除有机成分后得到的无机骨，具有与自体骨相同的骨小梁结构和骨盐支架，大量的实验和临床研究表明异种骨修复骨缺损具有与自体骨移植相同的稳定率和融合率。目前临床上常用的异种骨是 Bio-oss。Bio-oss 是一种脱蛋白牛无机骨，经过高温及抗原处理，引起交叉感染和免疫反应的危险性极小，有非常好的耐受性，目前仍没有关于该植入材料过敏反应的报道。Bio-oss 可分为颗粒型和胶原型两种。

颗粒型 Bio-oss 的颗粒大小与人的松质骨相似，具有成骨潜能及良好的骨诱导性，并且能和骨组织融合，作为一种安全、有效的异种骨材料已逐渐用于牙周病治疗。大量研究证实，Bio-oss 具有诱导形成新骨和新生牙骨质的能力，既可作为支架诱导和促进新骨及牙周韧带的形成，又可充填骨缺损。治疗后，在植入矿化骨颗粒的表面有新骨形成，骨缺损处有骨修复；牙周骨缺损低密度影像面积减小，密度增强；牙周探诊深度（PD）和附着水平（AL）明显改善。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

Bio-oss 胶原是由 90% 的 Bio-oss 松质骨颗粒和 10% 高度纯化的可降解猪胶原蛋白构成。Bio-oss 的天然骨小梁和多孔网状结构可作为自体骨的生长导轨，参与骨的重建；胶原蛋白成分的加入使其易于塑型且操作方便，更容易适应缺损部位。目前，Bio-oss 胶原在国外已开始用于治疗牙周病的骨缺损，近年来国内也有相关研究报道。一些学者的研究表明 Bio-oss 胶原可有效地治疗牙周骨缺损，且效果优于 Bio-oss 颗粒；Bio-oss 胶原和 Bio-guide 膜联合治疗骨下袋对牙周骨再生和组织再生效果更好。

异种骨的结构与人体骨结构非常相似，具有一定的机械强度，适合临床操作，并且价格便宜，来源广泛，用量不受限制。然而，虽然经过低温、冻干、放射照射、脱钙等处理，可以降低抗原性，但是还不能完全消除抗原反应，而且异种骨的降解速率差，有携带传染病的可能。

四、人工合成骨

研究和开发生物性能接近自体骨组织，具有良好的生物相容性、生物活性和化学稳定性、易塑形、无免疫排斥反应的人工合成骨植入材料，满足人们对医用材料日益提高的使用要求，一直是医学界研究和探索的重点。理想的骨植入材料要求具备以下的特性：良好的生物相容性、足够的力学性能、良好的生物力学适应性、骨传导性、骨诱导性、完全降解性、良好的细胞－材料界面、具有可塑形和粘接功能等。目前常用的人工合成骨植入材料包括：羟基磷灰石（HA）、磷酸三钙（TCP）、磷酸钙骨水泥（CPC）、生物活性玻璃（Bio-glass，BG）、生物陶瓷（Bio-ceramics）、聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚物（poly-hydroxybutyrate-hydroxyvalerate，PHBV）等。

（一）*羟基磷灰石*（HA）

HA 具有与人体硬组织（骨、牙）非常相似的无机成分，具有良好的生物相容性、生物活性和组织结合性，可以引导骨生长，且在新骨形成中起到钙储备作用，与骨组织形成牢固的骨性结合，是公认性能良好的骨修复替代材料。从材料结构上可将 HA 分为多孔型和致密颗粒型，用于牙周骨缺损修复的 HA 多为颗粒型，颗粒直径为 250 ～ 420 μm。

Kenney 以多孔型 HA 修复牙周角型缺损，6 个月后与空白的对照组相比，实验组的牙周袋深度和骨缺损深度的减小具有统计学意义。Meffert 用致密颗粒型 HA 做垂直型牙周骨缺损的临床研究，其结果也相当满意，并发现牙槽嵴高度的吸收较少。何伦中在 38 例病人中选择 5 例 8 颗患牙在翻瓣术后未植入 HA，与植入了 HA 的对侧或对颌的牙周损害基本相似的同名患牙相比，术后 1 年，植入 HA 的 8 颗患牙的 PD 平均减少及牙槽骨平均增高均优于未植入 HA 的 8 颗患牙，结果有显著性差异。王晖等对 13 例牙周骨缺损患者采用 HA 修复缺损，结果发现与未填塞材料组相比，经 HA 修复后的牙周萎缩程度较低，牙周袋变浅或消

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

失，骨生长速度较快。龚娟对 15 例 PD≥5 mm，松动度≤Ⅱ度的牙周骨缺损采用颗粒型 HA 修复，术后 3 个月，X 线片显示颗粒间的透射影的透射度减小，出现模糊的有一定致密度的影像，材料与骨之间界限消失，无包膜出现。黄忠锁等采用胶原膜与 HA 联合修复 9 颗Ⅱ度根分叉病变，术后一年观察，Ⅱ度根分叉病变和近远中骨下袋与术前相比，PD 分别减少 2.93 mm 和 2.96 mm，AL 平均获得 1.35 mm 和 1.29 mm，X 线显示成功位点骨质修复良好。

HA 尽管有良好的生物相容性及一定骨传导性，但不易塑形，脆性高，易碎。而且 HA 不能诱导间充质细胞转化为成骨母细胞以增加成骨量，仅靠宿主骨的自身成骨作用，成骨量不足，因此材料与骨结合强度便不能进一步提高。同时，HA 生物降解性较差，骨组织只能长入 HA 微粒间隙而不能最终取而代之，当达到一个骨组织量和 HA 比例相对稳定的状态后，骨组织便不再长入，这在一定程度上限制了两者界面之间的化学性结合作用，因而新生骨强度低且机械性能与天然骨不能完全匹配。临床发现，植入 HA 颗粒时必须慎重选择适应症，牙周病变过重或牙周骨缺损过大、骨壁残留过少、根分叉部的骨质缺损、无足够软组织瓣覆盖植入物，均不是 HA 很好的植入对象。

（二）磷酸三钙（Tricalcium Phosphate，TCP）

TCP 的物理、化学性能以及生物相容性都和 HA 很相近，无任何细胞毒性和组织刺激性。在体内有较大的溶解度，稳定性较差，易发生水化作用，并通过体液侵蚀和细胞吞噬作用被机体部分或完全吸收而被取代，在骨缺损修复中起暂时的支架作用，能促进骨组织生长。当其植入人体后，降解下来的 Ca、P 能进入人体循环系统形成新生骨。TCP 的应用范围大致与 HA 相似。

为探索牙周组织对 TCP 的反应，Levin 等在 5 条狗的尖牙唇邻轴面角，第二、第三前磨牙及第一磨牙根分叉部牙槽骨上制备宽（直径）2 ～ 3 mm、深 3 ～ 4 mm骨缺损，植入 TCP 粉粒，以不植入 TCP 的缺损作为对照，组织学观察发现术后 3 周 TCP 内有类骨质形成，11 ～ 19 周大部分被吸收，并为新骨取代，术后 22 周 TCP 完全被吸收；对照组缺损愈合过程与实验组类似，但前 4 周，对照组较实验组成骨活动更为活跃，5 ～ 22 周内对照组的愈合状态仍先于实验组，可能因为 TCP 吸收先于新骨的形成，因此实验组的骨缺损修复迟于对照组。此后 Levin 又在 5 条狗牙槽骨上，用同样方法造成骨缺损后，分别植入 TCP 粉粒和髂骨骨髓移植物作比较，组织学观察发现植有两种材料的缺损都有完全的骨再生，植有 TCP 的缺损修复较植有髂骨骨髓的缺损慢；但植有髂骨骨髓的缺损有牙根吸收和粘连的现象。Nery 等将 TCP 碎片植入 6 名男性患者不同的牙周骨缺损内，术前、术后 2 ～ 16 个月对术区拍标准 X 线片，发现牙槽骨高度增加平均为 5.2 mm。Snyder 等也报道了用 TCP 粉末植入 17 名患者的牙周骨缺损中，术后 18 个月检查，PD 平均减少 3.6 mm，AL 平均增加为2.7 mm，骨缺损内新骨形成平

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

均为 2.8 mm。再进入时，未发现有剩余的 TCP 颗粒。Pepelassi 等应用多四环素－TCP复合物治疗下颌磨牙Ⅱ、Ⅲ度根分叉缺损，牙周清除术设为对照组，术后6个月二次手术进入观察到实验组骨缺损修复量是对照组的 3.7 倍，尤其Ⅲ度根分叉水平骨缺损的充填及临床附着水平（CAL）获得疗效更佳。McGuire 等将 rHpDGF－BB 与多孔 β－TCP 联合治疗进行性牙周骨缺损，对照组是 β－TCP。术后3个月，实验组 CAL 较对照组有显著增加，此趋势持续到术后6个月。术后6个月时，X 线显示 rHpDGF－BB＋β－TCP 组骨线性增加及骨缺损充填百分比均较 β－TCP 组增加显著。

（三）磷酸钙骨水泥（Calcium Phosphate Cement，CPC）

CPC 是新一代骨缺损修复人工骨材料，又称羟磷灰石骨水泥（HAC）。它是一类由一种或几种磷酸盐的粉末和生理盐水调和而成的一种新型自固化型人工骨替代材料，具有良好的生物相容性、可降解性和骨传导能力。它克服了陶瓷型 HA 修整困难、不易降解等缺点，具有自固化、可塑性强、使用方便等优点。CPC 伴随固化反应的同时，生成物的物相会逐渐向 HA 转化，并能在生物体内缓慢降解吸收而被新骨替代。因此 CPC 材料具有良好的生物相容性和促进骨组织再生的能力，植入体内可以迅速自身固化为具有多孔结构的支架材料，并发挥骨传导作用。由于 CPC 特有的孔隙状结构和缓慢降解特性，可将抗生素类药物和 CPC 形成复合体，使 CPC 在充填牙周骨缺损的同时具有抗菌消炎、防止骨感染的双重效果。

CPC 最先由 Brown 和 Chow 于1985 年研制成功，以后不断应用于临床骨缺损修复，临床价值已得到充分肯定，是较好的骨替代材料。1998 年，Brown 等将 CPC 作为严重牙周病骨缺损的充填材料，结果发现 CPC 充填后，有些病人牙龈表面上皮发生脱落破溃，CPC 自龈沟处外露；一年后，CPC 组牙周袋深度平均减少 1.6 mm 及临床附着增加 1.3 mm 均低于对照组（翻瓣＋刮治）的 2.4 mm 和 1.4 mm，这一结果未能显示出 CPC 对牙周骨缺损充填的满意效果，可能是因为龈瓣血供不足所引起。

近年来一种注射型 CPC 正受到越来越多的关注，注射型 CPC 是 α－TCP、$Ca[H_2PO_4]_2$、$CaCO_3$ 粉末及 Na_3PO_4 液体的混合物，具有良好的可塑性、可吸收性，快速凝固，并有高的抗压强度。生物相容性好，能在生理温度下维持其结构。注射型 CPC 在体内形成具有骨传导性的碳酸磷灰石，该碳酸磷灰石的物理、化学特性类似于骨的矿物相，随后由天然骨取代。由骨组织取代该生物材料的方式类似于骨改建。Shirakata、Hayashi 等在 2002 ～ 2007 年间用该材料修复狗的牙周骨缺损，发现该材料有良好的生物相容性，能作为骨形成的稳定支架并能为牙周组织再生提供充足的空间。为了探索人牙周组织对注射型 CPC 的反应，2008 年 Shirakata 将 30 名牙周病人随机分为 2 组，实验组应用注射型 CPC，对照组为

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

翻瓣术。术后3、6、9及12个月分别进行临床检查，术后2周和6、12个月分别拍摄X线片。实验组12个月内出现6例充填材料暴露或缺失，其余9例和对照组的PD、CAL、GR与术前相比有明显改善，但两组间无统计学意义。X线显示未暴露充填材料的9例牙周病人似乎较对照组骨水平获得更多。

目前，CPC修复牙周骨缺损的研究多处在动物实验阶段，还需要大量的临床试验。

（四）生物活性玻璃（Bio-glass，BG）

20世纪70年代，Hench首先研制出生物活性玻璃（bio-glass，BG），并将其应用于生物医学领域，从此开创了一个崭新的生物材料研究领域——生物活性玻璃和生物活性玻璃陶瓷。BG是一种硅酸盐性质的生物活性材料，具有与骨组织形成化学性结合的能力。主要成分包括SiO_2、Na_2O、CaO、P_2O_5。BG具有良好的生物活性，与骨和软组织都有良好的结合，植入骨内后，能够在植入部位迅速发生一系列表面反应，在玻璃表面析出钙离子（Ca^{2+}）和磷酸根离子（PO_4^{3-}）并形成HA层，HA层能够诱导更迅速的骨修复与再生，该材料就是通过HA层和骨组织形成紧密结合。伴随着HA层的形成，胶原沉积和细胞分化等组织学行为亦同时发生，促进化学性结合和骨缺损的进一步愈合。近来的研究表明，生物玻璃通过激活成骨细胞的一些细胞因子，可增强成骨细胞的分化和增殖。与HA等单组分材料相比，BG可以通过改变各组分的含量以调节其生物活性、降解性及机械性能，满足不同的临床要求。作为一种新型的硬组织修复材料，因其具有理想的生物活性及骨重建功能而得到人们的青睐，已成功应用于临床。在牙科领域内，主要用于牙周缺损修复、牙槽嵴增高、人工种植牙根固定等，收到良好的治疗效果。

目前用于治疗牙周骨内缺损的BG主要有BioGlass（倍骼生），是由美国生物材料公司生产的45S5型的生物活性玻璃。大量实验已证实BioGlass具有良好的骨诱导活性，能促进牙槽骨的再生，增加牙槽骨的量；用于拔牙后对维护牙槽嵴的高度也很有效，能使牙槽骨得以重新恢复。美国学者Fether等通过手术造成猴的牙周骨缺损，分别植入等量的BioGlass（45S5倍骼生）、HA及TCP颗粒进行修复，对照组未植入任何植骨材料，结果发现BG组组织修复效果最优，牙周骨新生程度及牙骨质再生均为最佳。Zamet等对20例患者44个骨缺损区进行基础治疗后，随机分为实验组与对照组，实验组骨缺损区植入BioGlass，对照组未植入。追踪观察一年，结果显示两组牙周袋深度及附着水平都有明显改善，但实验组改善的趋势更明显，而且实验组骨缺损区再生骨组织高度和X线密度都显著高于对照组，因此认为在治疗骨下袋骨缺损的过程中，应用BG对常规的外科治疗有辅助疗效。Lovelaces等用BioGlass和脱矿冻干骨（deminerized freeze-dried bone allograft，DFBDA）治疗15位中重度牙周炎患者的牙周骨丧失，比较疗效，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

发现两组均有显著的牙周软硬组织改善，在统计学上无差别。Anderegg 等将 15 例中重度牙周炎患者的 30 处下磨牙根分叉病变随机分为实验组、对照组，实验组植入 BioGlass，对照组未植入，结果显示实验组效果明显优于对照组。王永兰选择 42 例中、晚期牙周炎患者的 88 个位点，随机分为两组，分别采用 BioGlass 和 HA 治疗，一年后评价各种临床指标的改善，包括 PD、AL、BI 及 X 线片的计算机辅助分析，两种治疗方法的各种临床指标较治疗前均有显著改善（$P<0.05$），并且 X 线片显示 BioGlass 组骨缺损区的骨密度增高显著优于 HA 组。

大量临床试验结果证明 BioGlass 是一种修复牙周骨缺损，诱导牙周组织再生的良好生物活性材料，对于中、晚期牙周炎的牙周骨缺损和Ⅱ、Ⅲ型根分叉病变均有较好的治疗效果。

（五）溶胶－凝胶生物活性玻璃（Sol-gel Bio-glass，SGBG）

虽然 BG 具有与天然骨类似的组成，生物相容性好，可与生物组织产生直接的化学结合，植入人体后可参加新陈代谢使骨组织生长，是一类很好的人工骨（齿）材料。然而 BG 是在1400℃左右熔化后经一系列后续加工而成，制备工艺复杂，高温挥发和污染可导致产品的组成出现波动，性能不稳定。

溶胶－凝胶法虽然是 19 世纪中叶就出现的一种材料制备方法，但直到 1971 年 Dislich 首次利用溶胶－凝胶工艺制备出多组分氧化物固体材料以来，溶胶－凝胶法才逐渐受到人们的重视，而近几年来，溶胶－凝胶工艺制备各种材料已成为新材料领域的热点。与传统熔融方法制备的 BG 相比，采用溶胶－凝胶法低温制备的 SGBG，具有均匀分布的连通微孔，其直径在几百纳米到几十微米，具有更为优良的生物活性及细胞亲和性。虽然溶胶－凝胶工艺过程若干机理尚未清楚，但典型的溶胶－凝胶反应通常包括两个步骤：①烷氧基金属有机化合物水解成羟基化合物；②羟基化合物缩合及缩聚过程。其制备工艺流程包括：溶胶的制备、溶胶－凝胶转化、凝胶干燥等步骤，缩聚过程中可形成二氧化硅（SiO_2）无机网络，水和醇的挥发造成网络的多孔性，使其具有较大的比表面积。高的比表面积和均匀分布的微孔有利于提高材料的化学反应活性和降解速度，形成较多的羟基磷灰石矿物的成核位以及改善材料的组织细胞亲和性，有利于促进新骨生长的各种胶原、蛋白物质及骨细胞的附着。

1. 溶胶－凝胶生物活性玻璃的骨修复反应机理

SGBG 具有良好的骨修复作用，植入机体与体液、软组织、骨组织接触时，材料瞬间与组织间发生复杂的离子交换，在玻璃的表面发生析碱反应，与体液中的氢离子发生离子交换，Si—O—Si 键被溶解断键，在界面上形成大量硅羟离子基团（Si—OH）。Si—OH 随后发生聚合反应，形成富硅的多孔凝胶层，玻璃内或体液来源的钙离子（Ca^{2+}）、磷酸根离子（PO_4^{3-}）、碳酸根离子（CO_3^{2-}）在富硅凝胶层上聚集形成无定形碳酸羟基磷灰石层。羟基磷灰石随即成核、析晶，形成羟基

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

磷灰石晶体的网架，继而其表面形成的羟磷灰石层进一步激活骨母细胞的自分泌反应，使其产生各种细胞因子，引起未分化间质细胞、骨生长蛋白、纤维蛋白、胶原纤维在局部的沉积，促进细胞粘附和成骨细胞表型的表达，并最终导致颗粒周围骨的迅速增殖，从而达到其成骨作用。最终形成的骨组织杂质少、强度高，与自体骨结构相似。

植入体内的 SGBG 的降解有以下几个机制：①物理降解，包括由磨损、折断、断裂等物理作用造成的材料结构的破坏和质量的损耗；②化学降解，主要是材料的水解、晶体结构的破坏和小分子降解颗粒的形成与扩散；③生物降解，就是在巨噬细胞和多核吞噬细胞等白细胞的参与下将化学降解得到的小颗粒进一步分解、消化，并将其运送至周围组织进入循环系统的过程。三种降解过程使得 BG 颗粒在生物组织中被逐步降解和吸收，其降解速率与其促进骨修复的速度相适应，在促进新骨形成的同时，本身亦随降解而从体内消失，并为新生组织所代替。

2. 溶胶－凝胶生物活性玻璃的发展方向

（1） 制备纳米级的微孔框架材料。

纳米技术是近 10 年来迅速发展的崭新的研究领域。研究表明人体骨组织内的天然羟基磷灰石以纳米晶体的形式存在，是天然无机高分子构成的连续相和弥散于其基质中的羟基磷灰石纳米晶粒所组成的复合物。采用溶胶－凝胶法制备的纳米孔结构 BG 具有天然骨的三维多孔结构，其孔隙间彼此交通，孔隙率为 80% ～90%，孔径 100 ～200 nm，孔径大小适合新骨长入，并有利于其分化成骨，对传导成骨起着重要作用。

由于纳米级 SGBG 的晶粒尺寸很小，表现为小尺寸效应（晶粒直径小于 100 nm），其内在气孔和缺陷尺寸大大减少，不易造成穿晶断裂，提高了材料的韧性和强度，使其力学性能与人体骨相当。同时晶粒尺寸变小可使晶界数量大大增加，比表面积增大，溶解度增大，易于降解。还可以根据不同部位骨生长的需要，调节材料的组成，制备不同的材料硬度，使其具有与骨生长相匹配的降解速率，最后完全降解，不会遗留在体内。由于纳米 SGBG 只是在晶粒尺寸等方面进行改变，分子组成未变，因此不但具有良好的生物相容性，而且在机械性能上也出现了大的改进，有望成为骨组织工程研究的新型材料。

（2） 制备有机/无机复合材料。

骨组织工程研究对材料的要求越来越高。单一类型材料很难满足骨组织工程的要求，因此将几种单一材料组合，在性能上互相取长补短，形成复合材料，不但可以保证材料具有良好的机械性能，而且能有效地结合种子细胞及生长因子，并能更好地诱导再血管化的过程，以适应于骨的构建。有机改性的 SGBG 是在溶胶－凝胶过程中引入有机组分，通过共价键或氢键等化学键与无机组分结合，得

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

到纳米级上复合的无机/有机杂化材料。其途径包括：在溶胶－凝胶过程中形成的无机网络上引入有机基团，使无机相与有机相间化学键合，得到均一的杂化产物；还可利用溶胶－凝胶法得到的 SiO_2 网络的多孔性，将 SiO_2 凝胶浸渍于有机单体中，吸附单体，形成互穿型杂化材料；此外，将生物活性分子掺入溶胶－凝胶基质中的"溶胶－凝胶包裹法"可在溶胶转变成凝胶过程中逐步把生物活性分子（如酶、生长因子、抗生素等）包埋于基质。这是一种物理吸附过程，能使生物活性分子表面的微结构得以保存，不影响活性。包埋的生物活性分子，可调控在特定时期释放，初期释放缓慢，后期释放速率与时间的平方根成正比，使骨缺损局部维持较高的生物活性分子浓度，刺激细胞功能、启动成骨过程，并加速骨组织愈合。SGBC 与生物活性分子的复合，在保持原有的良好生物相容性和微孔传导性的基础上，复合具有强大诱导骨生成活性的生物活性分子的持续释放，伴随着 SGBG 的不断降解吸收，骨的修复相应不间断地完成，最终完成骨缺损的修复过程。SGBC 与生物活性分子的复合，可同时具有骨传导性、骨形成性和骨诱骨性，是引导方式修复骨缺损的研究热点，具有广阔的应用前景。

（六）聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚物（Poly-hydroxy Butyrate-hydroxyvale-rate，PHBV）

生物可降解高分子材料是生物医用材料的重要组成部分，近年来得到了大量的发展及临床应用，其中聚羟基烷酸酯及其衍生物是原核微生物在营养不平衡生长条件下，储存于细胞内的一种高分子聚合物，它具有良好的生物相容性、生物活性和化学稳定性，在体内可完全降解。目前，聚羟基丁酸－羟基戊酸共聚物已经成为具有广阔应用前景的新型热塑材料，越来越多的学者深入探讨了它在医药及其组织工程方面的应用价值，以满足人们对医用材料日益提高的使用要求。

1. PHBV 的体内降解性能和机械性能

PHBV 是细菌作为碳源和能源贮存而合成的热塑性聚酯，因为它是生物机体内的组成成分，因而具有良好的生物相容性，无毒、无刺激、无免疫原性。它在体内可完全降解，其降解方式分两类：一类为水解方式，一类是生物降解方式。中间降解产物为 β－羟基丁酸和羟基戊酸等小分子有机酸，是人体血液中的天然成分（人体血液中浓度为 3 ～ 10 mg/100 mL），没有毒性作用，可全部为机体所利用，最终被氧化为二氧化碳和水，通过呼吸系统和泌尿系统排出体外，不在体内蓄积，不引起机体的炎症和免疫反应。一般认为 PHBV 的降解时间为 3 ～ 4 个月，有研究发现 PHBV 植入体内 180 天后，仍具有良好的机械性能，其完全降解时间可能更长。PHBV 的机械性能与共聚物中 PHV 的含量有密切关系。由于 PHBV共聚物中 PHV 组分是以无序形式与 PHB 单体相连接，随着 PHV 单体的随机插入，打破了 PHB 主晶阵原有的对称性和规整性，使得无定形微区域不断增加，材料达到晶态与液相平衡所需能量逐渐减小，因此 PHBV 共聚物中 PHV 含

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

量的变化，将导致材料的熔点、弹性及强度等性能的明显变化。随着 PHBV 中 PHV 组分的增加，材料的熔点和熔化焓迅速下降，韧性及冲击强度则相应增高。当 PHV 组分增加至与 PHB 相等的程度，可使其熔点和熔化焓值降至最低程度。大量研究表明，PHBV 共聚物中 PHV 单元含量达 5% 时，可适用于要求刚硬的注塑件；当 PHV 单元含量达 10% 时，则适用于一般注塑以及作为包装材料的挤出吹塑；而用作生物医用材料时，PHV 单元含量必须达到 20%。通过调整 PHBV 中共聚物的比例，改变其相对分子质量、结晶度，或采用其他高分子材料进行改性等手段，可改变 PHBV 的降解速率、机械性能，以适应不同的临床治疗需要。

2. PHBV 骨植入支架材料在医药领域中的应用

PHBV 作为一种新型的可降解生物材料，在医药领域具有广泛的应用前景，它具有良好的生物相容性，可作为新型的骨植入支架材料。骨植入支架材料对于生理环境的响应能力，以及由此而产生的物理反应、化学反应、表面反应产物等将直接影响材料与人体骨组织细胞的亲和性，也决定了骨细胞能否在支架材料中不断生长、增殖，并分泌细胞外基质，逐步取代不断降解的支架材料，最终形成具有活力的骨组织。大量的研究表明，骨植入支架材料必须具备生物降解性和一定的机械强度，支架材料如降解过快则起不到支架和塑形作用，过慢则影响新生骨组织的结构。PHBV 作为新型骨植入支架材料，在骨组织形成过程中，可被逐渐分解吸收而不影响新形成骨组织的结构和功能，其降解率基本与骨组织生长率相适应，植入机体后一段时间内能保持其外形，对新生骨组织起到塑形作用。Kose 等的研究表明：用 PHBV 共聚物构建三维立体泡沫，用作骨细胞的培养支架，细胞呈现良好的粘附增殖状态；在具备降解性的 PHBV 支架上进行兔软骨细胞的增殖培养，并植入兔髌骨的软骨缺损区，8 周时即可见软骨组织形成，未见植入物引起的免疫反应。

生物可降解高分子材料的应用是生物医学工程材料的重大进展，其中 PHBV 由于具备良好的生物相容性、完全的生物降解性、独特的压电性，使得它在医药领域有着广阔的开发应用前景。但目前 PHBV 的临床应用仍存在包括降解速度、力学性能和细胞亲和性等方面的问题，通过控制材料的组分、相对分子量及其分布，以及控制加工工艺和处理条件等，对 PHBV 进行改性，调节其孔结构及表面行为，有望达到调节和控制 PHBV 的力学性能和降解速度的目的，并增加其细胞亲和性，满足人们对医用材料日益提高的使用要求，为人类健康水平的提高作出贡献。

（七）复合骨植入支架材料 PHBV/SGBG

复合骨植入支架材料是将不同类生物材料复合，并且采用特定的加工技术，研制出力学性能、化学性质、物理结构等方面类似于自体骨组织性质的生物材料，促进骨缺损的治愈。由于骨组织具有复杂的组织结构及相应的各种生理功能，目前采用的单一类型骨组织支架材料还很难完全符合骨组织修复的需要。为了最大限度地恢复骨组织的形态和功能，采用复合方法，将几种单一材料组合，

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

在性能上互相取长补短，形成复合材料。这种复合材料不但可保证材料有足够的强度，而且能更有效地结合种子细胞生长因子，并能更好地诱导再血管化的过程及具有合适的降解速度以适应于骨的构建。

1. PHBV/SGBG 的理化性能和生物性能

SGBG 是采用溶胶－凝胶法合成的高生物活性 $CaO-P_2O_5-SiO_2$ 系统无定形纳米粉体，具有良好的细胞亲和性和骨结合力，在生理环境中，材料表面的 SiO_2 可与水反应形成含水硅酸凝胶层 $Si(OH)_4$ 或 $SiO_2 \cdot 2H_2O$，该含水硅酸凝胶层含有大量的硅羟基团，其中的 OH —对溶液中的 Ca^{2+} 有强烈的吸引作用，而 Ca^{2+} 又可进一步束缚 PO_4^{3-}，从而构成大量的十分有利于碳酸羟基磷灰石（HCA）晶核形成的成核位，并进一步形成生物活性物质——碳酸羟基磷灰石（HCA），与天然骨极为相似，具有优异的骨诱导性和骨结合能力。然而，SGBG 植入机体与体液、软组织、骨组织接触时，材料瞬间与组织间发生复杂的离子交换，在玻璃的表面发生析碱反应，与体液中的 H^+ 发生离子交换，使局部微环境的 pH 值上升。

有机改性的 PHBV/SGBG 充填材料是在溶胶－凝胶过程中引入有机组分 PHBV，通过共价键或氢键等化学键与无机组分结合，得到纳米级上复合的无机/有机杂化材料。其中 PHBV 与生物组织和血液相容性良好，在体内可发生水解和酶解反应而降解，其中间降解产物为羟基丁酸和羟基戊酸等小分子有机酸，可使局部微环境的 pH 值下降。将二者复合，在 SGBG 中引入 PHBV，制成三维立体多孔材料，既能发挥 PHBV 的局部正性压电效应，刺激骨细胞的生长分化，又能发挥 SGBG 的骨传导作用和材料三维多孔结构的骨诱导作用；同时可以有效地抑制 SGBG 在组织中发生析碱反应而引起的 pH 值升高，PHBV 降解产物导致的 pH 值下降也得到了控制，维持了局部微环境中 pH 值的基本稳定，有利于细胞的生长。

植入材料与受体骨结合界面的稳定性与骨再生修复的成功和失败有着密切的关系。不同的生物材料植入机体后，将产生不同类型的材料——骨结合界面，当材料——骨结合界面的骨生长明显，则可形成稳定的骨结合界面；当材料与受体骨之间形成生物性结合，并同时参与机体代谢而发挥生理功能时，则形成生物性结合界面。这两种形式的材料——骨结合界面，均是目前比较理想的界面结合形式，它要求植入的材料应具有良好的生物相容性，并且具有与天然骨相同或近似的成分、结构及传导成骨活性，能与受体骨发生直接、稳定的骨结合。SGBG 植入体内形成的羟基磷灰石多晶体可吸附粘多糖胶样层、粘多糖、糖蛋白，从而在 SGBG 和骨之间形成有机－无机界面，这种结合非常稳定，有利于新骨在 BG 表面的形成和生长。PHBV 分子链的水解产物的排出及 BG 表面羟基磷灰石多晶体的形成，对于骨组织在多孔支架上形成、生长和正常的新陈代谢是非常有利的。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

2. 有关复合骨植入材料 PHBV/SGBG 的研究发现

我们（中山大学附属第三医院口腔科）与华南理工大学材料学研究所合作，制备了新型复合骨植入材料 PHBV/SGBG，并探讨了它的生物相容性和成骨性能，结果如下：

（1）复合骨植入材料 PHBV/SGBG 是由相互连通的微孔和镶嵌或包裹在 PHBV基体孔壁上纳米尺寸的 SGBG 颗粒组成，具有类似自然骨的仿生结构。材料内部的几何形态为高孔隙率网络支架，具有大小不等、均匀分布的连通微孔，其三维多孔结构具有优良的细胞亲和性，可发挥良好的骨传导作用。骨再生具有三个基本机制，即骨诱导、骨传导和骨生成。骨传导是指宿主骨床周围的毛细血管和骨祖细胞、成软骨细胞和成骨细胞长入骨缺损区，而植入材料则逐渐被宿主新骨组织替代的过程。随着对骨植入材料研究的深入，人们发现单纯仿天然骨的化学成分的材料，仅可提高材料的组织相容性，并不能决定其成骨活性，而材料的空间结构可能较其化学成分更为重要。PHBV/SGBG 具有类似自然骨的连通微孔结构的材料，可以支持和引导新生骨组织通过互相连通的孔道向材料的从深生长，为骨组织的再生提供理想的支架结构。

（2）孔径、孔隙率以及孔的连通性是评价材料空间结构的几个重要的指标，只有材料的孔径大小合适，才能有效地发挥材料的支架作用，达到修复骨缺损的目的。材料孔径的大小首先应满足骨细胞生长的需要，一般认为孔径大于 100 μm是骨传导的基本要求，孔隙率的大小则可影响材料的强度和其多孔结构的连通性，一般认为材料的孔隙率在 30% ～ 50% 时，即可使孔孔之间互相连通，新骨组织可以从材料表面长入内部，形成网络状结构。PHBV/SGBG 为疏松多孔结构，孔隙多并相互联通，孔径大小为 100 ～ 300μm，其中可见纳米级的 SGBG 颗粒镶嵌或包裹在 PHBV 基体孔壁上，孔隙率 >90% （图 5 – 13、图 5 – 14）。该材料内部的几何形态为高孔隙率网络支架（无序的宏孔固体），具有大量的微孔以及较大的比表面积，材料体积小，易降解，不仅有利于新骨长入和血液流通，同时又能获得足够的机械强度，以满足临床治疗的需要。

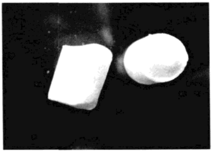


图 5 – 13　PHBV/SGBG 材料大体观察

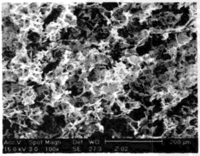


图 5 – 14　PHBV/SGBG 材料扫描电镜(×100)

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

（3）复合骨植入材料 PHBV/SGBG 的细胞毒性实验结果提示材料对骨髓基质细胞、牙周韧带细胞均无细胞毒性。材料的细胞毒性是评价生物材料与细胞之间相互作用的最重要的指标，而细胞相对增殖度（relative growth rate，RGR）则是材料细胞毒性评估中的一个重要参数。研究采用 MTT 法来计算细胞 RGR，并将细胞相对增殖率换算成毒性分级 1 ～ 5 级，来评估实验材料的细胞毒性。结果显示：复合骨植入材料 PHBV/SGBG 浸提液的细胞毒性并未出现浓度依赖性，即使是高浓度的材料浸提液在细胞培养的开始、进入快速增殖期以及细胞数量达到极限值之前的三个具有代表性的时间段，都是安全、无毒的；倒置显微镜下可见各组各个时期的细胞呈梭形，伸展充分，形态良好，细胞密度高，生长旺盛，可见大量分裂细胞，细胞生长良好；各浓度组不同时期的毒性分级均在 0 ～ 1 级之间，说明 PHBV/SGBG 对骨髓基质细胞和牙周韧带细胞均无细胞毒性作用，符合生物材料的医用标准。

（4）复合骨植入材料 PHBV/SGBG 的细胞相容性实验证实 PHBV/SGBG 具有优良的细胞亲和性。观察植入材料与细胞之间的相互作用是研究植入材料细胞相容性的重要内容，具有良好整合性的骨植入材料一般均具有：大小合适的孔径、较高的孔隙率和类似自然骨的连通微孔结构，以利于细胞的粘附生长、营养物质的渗入和废物的排出。由于细胞必须首先与材料发生适当的粘附，才能在材料上产生迁移、分化和增殖，因此细胞与材料的粘附是细胞能在材料中散布、生长的基础。采用直接接触的细胞培养法，可以直接观察到细胞在材料表面贴附的情况，一旦材料中有毒性物质释放时，细胞的形态、数量和增殖状态会立即发生变化，为材料的细胞相容性提供最直观的证据，其评价结果更为客观、敏感和有效。研究采用直接接触细胞培养法，将骨髓基质细胞、牙周韧带细胞接种在 PHBV/SGBG 植入材料上，直接观察细胞与材料之间的复合生长情况，重点探讨细胞在实验材料上的粘附与散布。扫描电镜下观察可见：骨髓基质细胞能紧密附着于材料表面，贴附生长，并有突起向材料的连通微孔内伸展，增殖状态良好；牙周韧带细胞在材料表面和孔隙间上贴附生长，伸展良好，材料对 PDLCs 的增殖和分泌胶原的功能不但均未见抑制作用，而且细胞在材料上的三维培养更能促进细胞的分泌功能（图 5 – 15 ～ 图 5 – 17）。

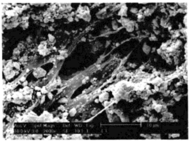


图 5 – 15　复合培养第 1 天
（×2000）

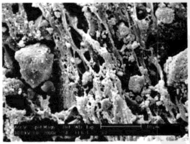


图 5 – 16　复合培养第 3 天
（×2000）

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

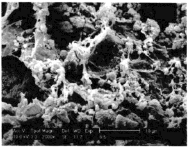


图 5－17　复合培养第 6 天
（×2000）

（5）植入体内的 PHBV/SGBG 与受体骨床之间形成紧密贴合，骨缺损填充完整，材料稳定；光镜下可见骨母细胞进入材料团块间隙内，并在其表面发生分化，分泌、合成类骨基质在材料的周边及内部均可诱导新骨生成，并由材料的边缘区逐渐向中心部位生长；电镜下见新生骨组织在材料边缘的孔内迅速生长，并可直接长入支架材料的三维微孔内，沿孔壁攀延生长，通过孔之间的连通结构，逐渐向材料的深层延伸，互相交织，形成材料与新生骨之间直接、稳定的结合界面，逐渐完成传导性成骨（图 5－18 ～ 图 5－19）。

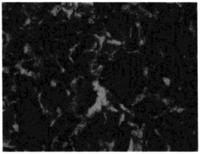


图 5－18　骨母细胞进入材料间隙内
（HE×100）

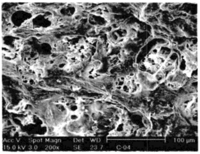


图 5－19　新生骨组织长入材料微孔内
（×200）

（6）复合的 PHBV/SGBG 不仅在材料的生物活性和降解性能上有了很大的改善，而且骨形成能力增强。材料的降解包括两个部分：PHBV 分子链中酯键通过水解反应或酶作用而降解；SGBG 通过离子溶出行为，在机体内发生一系列离子交换反应和化学沉积，形成富硅凝胶层和类骨碳酸羟基磷灰石，在促进新骨形成的同时，本身通过代谢而逐步降解。在材料植入的早期，新骨生长较快，钙、磷代谢旺盛，局部微环境中植入材料与新骨之间钙、磷的转换较快，加速了材料的降解吸收；其后，材料进一步吸收，但降解速度逐步减慢。随着材料的不断降解，材料颗

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

粒周围的骨组织迅速增殖，材料降解后为新生骨组织所代替，新生骨组织致密，最终形成的骨组织杂质少、强度高，与自体骨结构一致（图 5－20 ～ 图 5－21）。

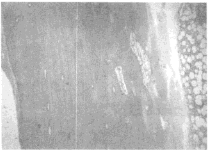


图 5－20　骨缺损完全修复（HE ×40）

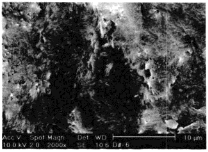


图 5－21　新生骨与周围正常骨融合一起（×2000）

五、纳米仿生材料

仿生是永恒的生物发展的方向，它是指尽可能地模拟体内正常组织的发生、发育过程，利用纳米技术制备在成分和结构上与天然骨基质高度仿生的新型材料。随着纳米科技的发展，纳米技术被广泛应用于生物医用材料的研究中。由于在骨组织的细胞外基质和牙齿中发现有纳米微粒，形成具有纳米结构的材料学特点，因此按照此结构的特点，将纳米羟基磷灰石与胶原蛋白、生长因子组合，制备成天然分子水平的纳米级组装材料，使其在结构、组成、成分分布、性能与自然骨一致，具有和天然骨类似的多孔、疏松的复杂结构，同时具备微观结构的可调性、表面可修饰性以及骨诱导性和骨传导性，因而具有更为良好的生物相容性、与骨生长相匹配的降解速率，可快速血管化，促进和加快骨创愈合。纳米羟基磷灰石/胶原复合物组成上模仿了天然骨基质中无机和有机成分，其纳米级的微结构类似天然骨基质，由于纳米材料的细化及固有的表面效应使其表面原子存在许多悬空键，并且有不饱和性，使纳米生物材料的表面亲水性更强，具有很高的化学活性，可以增加材料的生物活性和成骨诱导能力，可以利用纳米羟基磷灰石的骨引导性，提供中心支架作用。这种新型的纳米羟基磷灰石有望成为新一代的、高科技的人工骨替代材料。

崔福斋等对骨组织损伤愈合过程中超微结构的改变进行了研究，模仿天然骨骼的形成过程，制备出了具有天然骨中纳米尺寸的羟基磷灰石/ 胶原复合人工骨材料，并用于修复家兔颅颌骨缺损，结果表明该新型仿生骨材料具有良好的生物相容性，能够促进和加快骨创愈合。Fukuchi 等的细胞实验显示纳米羟基磷灰石能快速促进新骨形成。刘泉等利用胶原膜与纳米羟基磷灰石联合引导组织再生治疗 58 例下颌第一磨牙Ⅱ度根分叉病变。除患者 7 人失访外，其余患牙术后 1 年

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

与术前相比，PD 减少量及 AL 获得量均有显著性差异，X 线显示骨质修复良好。Asahina 等利用纳米羟基磷灰石作为载体，得到 HA/BMP 复合物，经动物实验表明，其骨诱导活性比颗粒状、块状羟基磷灰石和 HA/胶原复合材料都要高。

六、展望

目前人工合成的骨植入材料虽然具有良好的骨传导能力，可作为骨生长支架促进新骨沉积，能与宿主骨形成稳定而坚硬的骨性结合，成骨活性良好，已成功应用于临床替代自体骨移植修复各类骨缺损，但也只是具备了理想的骨植入材料所要求具备条件中的一部分，没有一种材料能完全符合全部条件。现有的生物材料存在成形性较差，与牙槽嵴形状相差甚远、缺乏骨诱导作用等缺点，其诱导新骨生成速率与生物材料的降解速率不一致，有些材料不能完全降解而成异物存留体内。研究和开发新型优良、来源广泛、使用方便的人工合成骨植入材料是目前生物材料学研究的重点。

随着材料科学与生命科学的发展，仿生技术、纳米技术、复合技术必将广泛应用于人体植入材料的研究。今后，人们将在结构上和性能上进一步优化并改进骨植入材料，使其在生物力学和生物相容性上与人体硬组织更加接近，从而真正成为仿生智能型、功能型的骨植入材料。这类材料不仅具有良好的生物相容性、生物降解性和生物力学性，并已在动物实验中取得了理想的实验结果，其开发周期短，进入临床快，已成为骨缺损修复研究的重点。这些研究成果将在临床上得到更为广泛的应用，满足人们对骨植入材料日益提高的使用要求，为人类健康水平的提高作出贡献。

参考文献

[1] Linde A, Alberius P, Dahlin C, et al. Osteopromotion: a soft-tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis. J Periodontol, 1993, 64 (11 Suppl): 1116 - 1128.

[2] Strietzel F P, Khongkhunthian P, Khattiya R, et al. Healing pattern of bone defects covered by different membrane types: a histologic study in the porcine mandible. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2006, 78 (1): 35 - 46.

[3] El-Ghannam A. Bone reconstruction: from bioceramics to tissue engineering. Expert Rev Med Devices, 2005, 2 (1): 87 - 101.

[4] Yoshikawa H, Myoui A. Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics. J Artif Organs, 2005, 8 (3): 131 - 136.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

[5] Saravanapavan P, Jones J R, Verrier S, et al. Binary CaO-SiO_2 gel-glasses for biomedical applications. Biomed Mater Eng, 2004, 14 (4): 467-486.

[6] Zhang K, Washburn N R, Simon C G. Cytotoxicity of three-dimensionally ordered macroporous sol-gel bioactive glass (3DOM-BG). Biomaterials, 2005, 26 (22): 4532-4539.

[7] Gil-Albarova J, Salinas A J, Bueno-Lozano A L, et al. The in vivo behaviour of a sol-gel glass and a glass-ceramic during critical diaphyseal bone defects healing. Biomaterials, 2005, 26 (21): 4374-4382.

[8] Cerruti M, Morterra C. Carbonate formation on bioactive glasses. Langmuir, 2004, 20 (15): 6382-6388.

[9] Oki A, Parveen B, Hossain S, et al. Preparation and in vitro bioactivity of zinc containing sol-gel-derived bioglass materials. J Biomed Mater Res A, 2004, 69 (2): 216-221.

[10] Skipper L J, Sowrey F E, Pickup D M, et al. Structural studies of bioactivity in sol-gel-derived glasses by X-ray spectroscopy. J Biomed Mater Res A, 2004, 14 (2): 354-360.

[11] Kokubo T, Kim H M, Kawashita M. Novel bioactive materials with different mechanical properties. Biomaterials, 2003, 24 (13): 2161-2175.

[12] Lu J, Descamps M, Dejou J, et al. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. J Biomed Mater Res, 2002, 63 (4): 408-412.

[13] Zhang K, Yan H, Bell D C, et al. Effects of material parameters on mineralization and degradation of sol-gel bioactive glasses with 3D-ordered macroporous structures. J Biomed Mater Res A, 2003, 66A (4): 860-869.

[14] Sepulveda P, Jones J R, Hench L L. Bioactive sol-gel foams for tissue repair. J Biomed Mater Res, 2002, 59 (2): 340-348.

[15] Jones J R, Hench L L. Factors affecting the structure and properties of bioactive foam scaffolds for tissue engineering. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2004, 68 (1): 36-44.

[16] Meseguer-Olmo L, Ros-Nicolas M J, Clavel-Sainz M, et al. Biocompatibility and in vivo gentamicin release from bioactive sol-gel glass implants. J Biomed Mater Res, 2002, 61 (3): 458-465.

[17] 唐倩, 梁焕友. 溶胶-凝胶法制备的生物活性玻璃的研究进展. 国际口腔医学杂志, 2006, 33 (4): 275-277.

[18] Potter M, Steinbuchel A. Poly (3-hydroxybutyrate) granule-associated proteins:

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

impacts on poly (3-hydroxybutyrate) synthesis and degradation. Biomacromolecules, 2005, 6 (2): 552 - 560.

[19] Rehm B H. Polyester synthases: natural catalysts for plastics. Biochem J, 2003, 376 (Pt 1): 15 - 33.

[20] Lenz R W, Marchessault R H. Bacterial polyesters: biosynthesis, biodegradable plastics and biotechnology. Biomacromolecules, 2005, 6 (1): 1 - 8.

[21] Tokiwa Y, Calabia B P. Degradation of microbial polyesters. Biotechnol Lett, 2004, 26 (15): 1181 - 1189.

[22] Hankermeyer C R, Tjeerdema R S. Polyhydroxybutyrate: plastic made and degraded by microorganisms. Rev Environ Contam Toxicol, 1999, 159: 1 - 24.

[23] Van der Walle G A, de Koning G J, Weusthuis R A, et al. Properties, modifications and applications of biopolyesters. Adv Biochem Eng Biotechnol, 2001, 71: 263 - 291.

[24] Patnaik P R. Perspectives in the modeling and optimization of PHB production by pure and mixed cultures. Crit Rev Biotechnol, 2005, 25 (3): 153 - 171.

[25] Reddy C S, Ghai R, Rashmi, et al. Polyhydroxyalkanoates: an overview. Bioresour Technol, 2003, 87 (2): 137 - 146.

[26] Iadevaia S, Mantzaris N V. Genetic network driven control of PHBV copolymer composition. J Biotechnol, 2006, 122 (1): 99 - 121.

[27] Pederson E N, McChalicher C W, Srienc F. Bacterial synthesis of PHA block copolymers. Biomacromolecules, 2006, 7 (6): 1904 - 1911.

[28] Zagar E, Krzan A, Adamus G, et al. Sequence distribution in microbial poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) co-polyesters determined by NMR and MS. Biomacromolecules, 2006, 7 (7): 2210 - 2216.

[29] Feng L, Yoshie N, Asakawa N, et al. Comonomer-unit compositions, physical properties and biodegradability of bacterial copolyhydroxyalkanoates. Macromol Biosci, 2004, 4 (3): 186 - 198.

[30] Wang Y, Yamada S, Asakawa N, et al. Comonomer compositional distribution and thermal and orphological characteristics of bacterial poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) with high 3-hydroxyvalerate content. Biomacromolecules, 2001, 2 (4): 1315 - 1323.

[31] Choi G G, Kim H W, Rhee Y H. Enzymatic and non-enzymatic degradation of poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) copolyesters produced by Alcaligenes sp. MT-16. J Microbiol, 2004, 42 (4): 346 - 352.

[32] Potter M, Steinbuchel A. Poly (3-hydroxybutyrate) granule-associated pro-

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

teins: impacts on poly (3-hydroxybutyrate) synthesis and degradation. Biomacromolecules, 2005, 6 (2): 552 - 560.

[33] Shishatskaya E I, Volova T G, Gordeev S A, et al. Degradation of P(3HB) and P(3HB-co-3HV) in biological media. J Biomater Sci Polym Ed, 2005, 16 (5): 643 - 657.

[34] Kose G T, Korkusuz F, Korkusuz P, et al. Bone generation on PHBV matrices: an in vitro study. Biomaterials, 2003, 24 (27): 4999 - 5007.

[35] Kose G T, Korkusuz F, Ozkul A, et al. Tissue engineered cartilage on collagen and PHBV matrices. Biomaterials, 2005, 26 (25): 5187 - 5197.

[36] 任耀彬，郑裕东，王迎军，等. 用于骨组织工程的羟基丁酸 - 戊酸共聚物/生物活性玻璃复合多孔支架材料. 高分子材料科学与工程，2003，19 (4): 196 - 199.

[37] 张晓凯，陈晓峰，刘玮，等. BG/PHBV 复合多孔组织工程支架材料的动物植入实验观察. 电子显微学报，2004，23 (3): 221 - 224.

[38] Gogolewski S, Pineda L, Busing C M. Bone regeneration in segmental defects with resorbable polymeric membranes: Ⅳ. Does the polymer chemical composition affect the healing process? Biomaterials, 2000, 21 (24): 2513 - 2520.

[39] Habibovic P, Yuan H, van der Valk C M, et al. 3D microenvironment as essential element for osteoinduction by biomaterials. Biomaterials, 2005, 26 (17): 3565 - 3575.

[40] Woodfield T B, Van Blitterswijk C A, De Wijn J, et al. Polymer scaffolds fabricated with pore-size gradients as a model for studying the zonal organization within tissue-engineered cartilage constructs. Tissue Eng, 2005, 11 (9 - 10): 1297 - 1311.

[41] Rose F R, Cyster L A, Grant D M, et al. In vitro assessment of cell penetration into porous hydroxyapatite scaffolds with a central aligned channel. Biomaterials, 2004, 25 (24): 5507 - 5514.

[42] Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. Biomaterials, 2005, 26 (27): 5474 - 5491.

[43] 裴国献，金丹. 骨组织工程研究进展. 中华创伤骨科杂志，2004，6 (1): 38 - 42.

[44] 陈晓峰，王迎军，赵娜如，等. CaO - P_2O_5 - SiO_2 系统溶胶 - 凝胶玻璃的生物矿化行为. 材料研究学报，2003，17 (3): 268 - 275.

[45] 张梅梅，陈晓峰，王迎军，等. CaO - P_2O_5 - SiO_2 系统溶胶 - 凝胶生物活性多孔材料的降解特性及生物活性研究. 玻璃与搪瓷，2003，31 (3): 15

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

-20.

[46] 王迎军，陈晓峰，赵娜如，等．纳米仿生骨组织材料的生理响应及生物矿化．华南理工大学学报：自然科学版，2002，30（11）：149-154.

[47] 郑裕东，王迎军，陈晓峰，等．PHBV/Sol-gel Bioglass 多孔材料在模拟生理溶液中的化学反应研究．高等学校化学学报，2003，24（7）：1325-1328.

[48] Lenz R W, Marchessault R H. Bacterial polyesters: biosynthesis, biodegradable plastics and biotechnology. Biomacromolecules, 2005, 6 (1): 1-8.

[49] Gil-Albarova J, Garrido-Lahiguera R, Salinas A J, et al. The in vivo performance of a sol-gel glass and a glass-ceramic in the treatment of limited bone defects. Biomaterials, 2004, 25 (19): 4639-4645.

[50] Li H, Du R, Chang J. Fabrication, characterization, and in vitro degradation of composite scaffolds based on PHBV and bioactive glass. J Biomater Appl, 2005, 20 (2): 137-155.

[51] Hamadouche M, Meunier A, Greenspan D C, et al. Long-term in vivo bioactivity and degradability of bulk sol-gel bioactive glasses. J Biomed Mater Res, 2001, 54 (4): 560-566.

[52] Von Arx T, Broggini N, Jensen S S, et al. Membrane durability and tissue response of different bioresorbable barrier membranes: a histologic study in the rabbit calvarium. Int J Oral Maxillofac Implants, 2005, 20 (6): 843-853.

[54] Adachi T, Osako Y, Tanaka M, et al. Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration. Biomaterials, 2006, 27 (21): 3964-3972.

[55] Chen V J, Smith L A, Ma P X. Bone regeneration on computer-designed nano-fibrous scaffolds. Biomaterials, 2006, 27 (21): 3973-3979.

[56] Cowan C M, Soo C, Ting K, et al. Evolving concepts in bone tissue engineering. Curr Top Dev Biol, 2005, 66: 239-285.

[57] 梁焕友，黄南楠，唐倩，等．SGBG/PHBV 构建牙周组织工程支架的初步研究．中国现代医学杂志，2008，18（13）：1793-1796.

[58] 陈建洪，唐倩，梁焕友，等．新型纳米仿生骨植入材料体内降解性能的初步研究．广东医学，2007，28（8）：1218-1222.

[59] 唐倩，陈建洪，王萍，等．PHBV 膜与 PHBV/SGBG 复合材料联合促进骨再生．中山大学学报：医学科学版，2008，29（2）：226-229.

[60] 陈建洪，唐倩，田词，等．新型纳米仿生骨植入材料的生物相容性的初步研究．中山大学学报：医学科学版，2008，29（5）：629-632.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

第三节
牙周组织生物工程

牙周组织修复再生是国际关注的难题，涉及牙周病治疗、牙种植体表面改良、牙再植术的辅助治疗、牙周骨缺损修复等诸多方面。提高牙周组织的再生能力、激发其自身修复潜能，是治疗多种牙周疾患、减少失牙的关键。然而目前尚无一种切实可行的方法，在恢复牙周组织的生理结构和功能上能够达到临床所期望的目标。因此，实现牙周组织再生的基础与临床研究正受到日益广泛的重视和关注。牙周骨移植、引导组织再生为牙周病治疗和牙周缺损修复带来新的希望，但在恢复牙周组织的生理结构和功能上还远未达到所期望的目标。

组织生物工程学是20世纪80年代提出的一个崭新概念，是应用分子生物学、细胞生物学和工程学的原理，研究、开发修复和改善损伤组织和功能的生物替代物的一门新兴边缘学科，是继细胞生物学和分子生物学之后，生命科学发展史上又一新的里程碑，标志着医学将走出器官移植的范畴，步入制造组织和器官的新时代，给组织的修复带来了无限的生机和活力。组织生物工程是在细胞和组织水平上操作的生物工程，主要致力于组织和器官的形成和再生，它是对外科领域中组织、器官缺损和功能障碍传统治疗方法和模式的一次革命。其基本方法是将体外培养的高浓度、功能相关的活细胞种植于天然或人工合成的、具有良好生物相容性和生物降解性的细胞外基质材料上，经过一段时间的培养，将这种细胞与生物材料复合体植入机体病损部位以形成新的具有其原来特殊功能和形态的相应组织和器官，达到修复创伤和重建功能的目的。目前组织工程在骨、软骨、肌肉、肝脏等组织方面已有较多和较深入的研究，并已取得较大的研究进展。将组织工程技术引入牙周组织再生治疗，为牙周病的治疗和牙周缺损的修复开辟了新的研究空间。但目前对于牙周组织工程的研究，还主要局限于GTR和牙周细胞移植方面，而对于严格意义上的牙周组织工程研究，国内外尚处于起步阶段。

一、牙周组织生物工程研究概述

牙周组织生物工程是组织生物工程学的分支和延续，自1982年Nyman首次

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

使用引导组织再生术（GTR）以来，大量研究证实GTR能使牙周组织获得新附着，组织学观察到新的牙周韧带纤维插入到新沉积的牙骨质中。1996年牙周病世界专题研讨会指出，GTR是根据不同的组织反应，利用屏障膜阻止牙龈上皮层与牙根接触，使丧失的牙周组织再生。牙周组织再生的基础是牙周膜细胞（periodontal ligament cells，PDLCs），但在牙周病损部位，PDLCs的来源非常有限，以致牙周组织很难达到有效的组织再生和功能重建，而组织工程技术有望解决这一难题。来源丰富的牙龈成纤维细胞（gingival fibroblast cells，GFCs）、骨髓基质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，MSCs）等均可作为牙周组织修复再生的种子细胞来源，许多研究已经表明利用组织工程方法可以获得牙周组织再生。牙周组织生物工程发展到今日，已历经较多的研究和临床实践。传统的方法是完全利用自身残存的健康细胞使组织再生，目前的研究已进入到基因治疗和组织工程的联合应用。基因治疗的方法分为体内途径和体外途径两种，前者直接将基因介导致体内特定位点，通过转染邻近多种类型的细胞而发挥作用；后者系将基因在体外转染特定细胞后，再将细胞回植入体内。目前在牙周基因治疗中，以后者的研究较多。牙周基因工程与组织工程的联合应用治疗牙周病主要就是以体外培养经过特定基因重组修饰的组织细胞附于一定的载体上植于牙槽骨的缺损处，进而诱导促进骨组织和牙周韧带的重建修复。该研究领域涉及种子细胞、生长因子、修饰基因、支架材料、成骨的指标与鉴定等。

二、牙周组织工程的种子细胞来源

作为组织工程三大要素（具有增殖分化潜能的种子细胞、细胞外基质、组织器官的再生和形成）之一的理想的种子细胞应具有以下特点：增殖分化传代能力强、可塑性强、植入机体后性能稳定、对受植区环境适应能力强、取材简便、对机体损伤小、无免疫排斥反应。牙周组织再生的基础是一组包含成纤维细胞、成牙骨质细胞、间充质细胞等在内的细胞群，即牙周膜细胞（PDLCs）。此为牙周韧带中的优势细胞，在牙齿支持结构的发育、功能发挥和再生中起重要作用。PDLCs是直接来自于牙周组织、具有很强的分化增殖能力的多能干细胞，自体中的PDLCs植入可避免免疫排斥反应。研究表明PDLCs具有不同的细胞表型和分化趋势，可分化为成骨表型、成牙骨质表型和成纤维表型，对于牙周软硬组织的修复皆有重要意义，是牙周组织工程技术的首选种子细胞。Lang等对小型猪牙周膜细胞进行培养传代后，再植回自体内、人为造成的根尖及牙间骨缺损内，同时缺损表面覆盖胶原膜，术后10天、30天及90天作临床及组织学分析，结果可见PDLCs细胞植入组较单纯GTR组有更多的新生牙骨质、牙槽骨及牙周膜形成。但由于PDLCs的来源有限，对同种异体PDLCs或异种PDLCs，以及牙周膜细胞系或基因工程化PDLCs的研究已逐渐受到关注。1997年Hoang等已通

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

过用含 SV40T 基因的重组逆转录病毒质粒转染人 PDLCs 使之永生化，建立了稳定的人牙周膜细胞系，从而促进了牙周组织工程种子细胞的进一步研究。

除 PDLCs 外，GFCs 作为牙周组织的组成成分，来源丰富、容易获得、具有很强的生长和自我繁殖能力，在适当的刺激下，可表达成骨细胞表型，有望成为牙周组织工程的理想种子细胞。MSCs 具有多向分化潜能，在一定诱导条件下可分化为成骨细胞，应用于牙周组织工程的许多研究均取得成功。Zhao 等通过成牙骨质细胞和牙滤泡细胞在哺乳动物牙周缺损模型中的作用研究，发现成牙骨质细胞在牙周创伤修复中具有明显的诱导矿化作用，且体内矿化组织免疫组化研究发现骨涎蛋白和骨钙素基因高表达，然而牙滤泡细胞对创伤修复可能起反作用；Jin 等克隆成牙骨质细胞、牙周膜成纤维细胞和牙滤泡细胞，以聚乳酸（PLA）和聚羟基乙酸（PGA）的共聚体（PLGA）为载体，在生物反应器或植入免疫缺陷的大鼠皮下 6 周以上，研究这些细胞的生长、矿化、相关基因的表达，并且对矿化作用进行组织学分析。结果表明，成牙骨质细胞动、静态培养均可在 PLGA 上吸附，仅成牙骨质细胞形成矿化（在两种培养条件下），Ⅰ、Ⅻ型胶原纤维、骨涎蛋白和骨钙素基因均在大鼠体内表达。Saygin 等以转染了血小板衍化生长因子(PDGF－BB)，转化生长因子（TGF－β）和胰岛素样生长因子（IGF－Ⅰ）的小鼠成牙骨质细胞分别做体内和体外观察，提示这些细胞因子单独或联合应用对牙周组织的重建修复有重要意义。这些研究充分表明，成牙骨质细胞是牙周组织工程的又一重要种子细胞来源。

组织工程种子细胞来源还有一种途径是胚胎干细胞，它是来源于胚胎的具有高度增殖和多向分化能力但尚未分化的细胞，在一定条件下具有向 3 个胚层组织和细胞分化的全能性。1998 年美国 Gearhart 实验室报道了人胚胎干细胞的建系，2000 年 Reubinoff 等又成功地从人囊胚建立了两株未分化的人胚胎干细胞系。胚胎干细胞领域的迅速发展及近年来所取得的瞩目成就，有可能为牙周组织工程提供足够的种子细胞来源。干细胞已经从许多成体组织包括牙齿中发现，可以向几乎所有组织分化，通过分子生物学和发育生物学的发展，我们可以从基因和分子水平理解牙组织发育的调控机制。最近美国国立卫生研究院已经从牙周膜干细胞中见到成牙骨质细胞的分化；Young 等将猪的第三磨牙牙蕾在生物降解的支架上通过组织工程的方法培养，形成可辨认的牙本质、成牙本质细胞、上皮根鞘、釉质等，证明了在猪的第三磨牙组织中有上皮和间叶细胞的牙干细胞的存在，显示了干细胞在牙周组织工程研究中的应用潜能。

三、生长因子与牙周组织工程

生长因子是一类存在于体内的生物活性因子，与靶细胞上的相应受体结合，调节细胞生长、伤口愈合及组织再生的有关基因，促进组织的修复和再生。它们

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

能在相应靶细胞表面高度亲和性受体的介导下，调节影响不同类型细胞的增殖、分化、趋化、移行、代谢、免疫应答、物质合成等，在软、硬组织的修复中发挥重要作用，能明显促进牙周组织的再生和修复。在牙周组织的修复中，不同种类的生长因子对牙周细胞合成能力有剂量依赖性增强效应，对牙周组织有选择性趋化作用，能调节和促进牙周组织的修复。但外源性生长因子半衰期短，局部使用很快被稀释和代谢，故需反复大剂量使用，而且价格非常昂贵。与牙周组织再生相关的生长因子主要有碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）、骨诱导形成蛋白（bone morphogenetic proteins，BMPs）、釉基质蛋白（enamel matrix proteins，EMPs）、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）、血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）和转化生长因子β（transforming growth factor－β，TGF－β）等。纯化的生长因子在体内易被蛋白酶水解，且扩散速度太快，难以在有效的时间内作用于大量的骨细胞，从而降低了骨诱导活性。

虽然生长因子与许多骨支架材料、生物膜材料复合后都可以达到一定的缓释效果，但离临床要求还有很远的距离，目前仍不能满足牙周组织再生的需要。如何使生长因子持续高效地发挥作用，是研制复合生长因子的功能性骨植入材料和生物膜材料亟待解决的问题之一。越来越多的研究表明：借助生长因子缓释系统实现活性药物的缓慢释放，将是解决问题的关键。所谓缓释系统，是指生长因子与之结合后植入体内时，可持续保持其活性并延长作用时间。生长因子缓释系统必须同时满足：①可以制成不同形式的载体，如微球、纳米微球等，满足可分散、可注射等多种给药方式，制备工艺简单。②载药量足够大，包封率足够高。③组织相容性好，可降解，降解产物无毒。④利于保存，能持久保存生长因子的生物学活性。国内外均有大量学者在进行这方面的研究，壳聚糖（chitosan，CS）、聚乳酸（polylactic acid，PLA）、聚乙醇酸（polyglycolic acid，PGA）以及它们的共聚物（PGA/PLA co-polymers，PLGA）、聚乙烯醇［poly（ethylene glycol），PEG］、明胶、聚氰基丙烯酸正丁酯、多糖基水凝胶，均有用作生长因子缓释系统的报道。但目前大多数研究处在初级阶段，还有许多问题没有解决，主要表现在："突释效应"造成释药早期药物大量释放的问题；制备缓（控）释系统的载体材料的问题；持久保持生长因子生物活性的问题。生长因子的缓释虽然取得了一定的进步，但离临床需要还有较大的距离，控制释放的研究才刚刚起步。国外学者去年就报道了可以通过改变明胶微球的溶胀性能调节TGF－β的释放，提示水凝胶载药系统和智能化给药技术，可能是未来生长因子控制释放实现的突破口和一种行之有效的方法。

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

四、牙周组织工程生物载体支架材料

牙周组织工程中运用的主要是体外基因治疗，系将基因在体外转染特定细胞后，再将细胞回植人体内。所以组织工程核心技术在于构建细胞与生物材料复合物。其中生物材料是构建组织工程化牙周组织的物质基础，细胞在支架材料中不断生长、增殖，并分泌细胞外基质取代逐渐降解的生物材料，最终形成具有活力的组织，修复牙周缺损，这方面的研究国内外才刚起步，大多数研究都集中于把组织工程其他领域的支架材料直接或通过简单的表面修饰用于牙周组织工程。目前研究应用的载体材料按形式可分为缺损填充材料和膜材料两种：主要有无机和有机两类。充填材料促进牙周再生主要用于骨缺损；膜材料则在增加牙周附着水平和骨重建方面都有应用。Ti－Sun 等利用可降解性膜和不可降解性膜引导组织再生治疗 16 例骨内缺陷病例，5 年后观察临床垂直附着水平，14 例疗效稳定，各项指标均无显著性变化。鲁红等将体外培养的动物自体 PDLCs 接种到纳米羟基磷灰石材料三维支架上，观察细胞生长、增殖及附着情况，结果提示支架材料与细胞相容性良好，动物实验可见将此细胞与支架材料复合体植入人工牙槽骨缺损可以获得比对照组更多的新生牙槽骨、牙周膜和牙骨质，缺损处牙周组织几乎完全再生。有研究发现，P215（一种人工合成含有 15 个氨基酸残基的多肽）的生物活性与 I 型胶原类似，能促进人表皮成纤维细胞和人牙周膜成纤维细胞粘附到牛无机骨基质上，两者的复合物有可能成为牙周膜细胞的三维细胞载体支架。Jin 等研究结果表明，细胞静态和动态培养均可以在 PLGA 上吸附和生长，最近也有利用血小板凝胶治疗侵袭性牙周炎骨下袋骨质缺损的报道。近几年促骨生成膜技术（osteopromotive membrane，OM）在骨重建外科得到应用，将载体/BMP 复合物用于促骨生成膜可使这一技术取得更好的实际效果。其中所用载体大多为有机物，如聚四氟乙烯（PTEF）等。

五、牙周组织工程学的研究现状

广义牙周组织工程学同样包括生长因子－支架材料、种子细胞－支架材料和种子细胞－生长因子－支架材料三种构建方式，由于后两种构建方式用于临床还有许多问题（如种子细胞的来源、免疫原性等）不能解决，因此在牙周组织工程中，利用合适的载体及缓释系统材料携带外源性生长因子促进牙周组织再生报道较多。所谓载体及缓释系统是指生长因子与之结合后植入体内时，可持续保持其活性并延长作用时间。这时载体及缓释系统起到了载负生长因子使之与周围组织均匀接触、利于诱导周围细胞的增殖分化、可作为骨生长支架促进骨生长三重作用。Holland 等已经成功地将 bFGF 的缓释延长到 3～4 周；Hosokawa 等将胶原微丸（minipellets）作为碱性成纤维细胞生长因子－2（b－FGF2）的药物控释系统进行研究，实

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

验结果显示：实验组的骨缺损区大部分被成骨组织充填，而安慰剂组和空白对照组的新骨还不到缺损区的一半，局部使用碱性成纤维细胞生长因子－2 的胶原控释膜有利于骨再生；Nakahara 等将 bFGF 做成明胶微球，以达到 bFGF 的控制释放，来修复犬的人工牙槽骨缺损，结果显示 4 周时可见血管和骨生成，在暴露的根面形成（2.4 ±0.9） mm 的牙骨质，并可见明显牙周膜功能恢复，进一步表明bFGF缓释系统可以有效地促进牙周组织再生。将这些控释技术的研究成果应用于牙周组织再生技术的研究，必将给 GTR 的治疗效果带来质的飞跃。牙周组织工程研究尚处于初级阶段，还有许多问题亟待解决。深入进行支架材料和种子细胞的研究和开发，构建理想的支架材料－细胞复合体；建立和完善牙周组织工程动物实验模型；选择合理的生长因子组合和研制新型载体－控释系统将是牙周组织工程研究的方向。

六、展望

组织生物工程是一门多学科交叉的边缘学科，给组织的修复带来了无限的生机和活力，它将是 21 世纪具有巨大潜力的高技术产业，必将产生巨大的社会和经济效益。目前组织生物工程已得到了迅猛发展，在骨、软骨、肌肉、肝脏等组织方面已有较多、较深入的研究，并已取得较大的研究进展，由于其所孕育的巨大科学价值及广阔的研究和应用前景，成了 21 世纪生命科学研究领域的焦点之一。近几年来，组织工程在人体其他组织器官所取得的瞩目的研究进展预示了牙周组织工程的应用潜能，随着组织工程学理论的日臻完善和组织工程技术的研究深入，组织工程方法有望使牙周组织再生研究达到一个实质性的飞跃，牙周组织工程将成为牙周修复再生研究的重点课题和主要发展方向。

参 考 文 献

[1] Wikesjo U M, Guglielmoni P, Promsudthi A, et al. Periodontal repair in dogs: effect of rhBMP-concentration on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. J Clin Periodontol, 1999, 26 (6): 392－400.

[2] Danesh-Meyer M J. Tissue engineering in periodontics and implantology using rhBMP－2. Ann R Australas Coll Dent Surg, 2000, 15: 144－149.

[3] Kobayashi M, Takiguchi T, Suzuki R, et al. Recombinant human bonemorphogenetic protein: 2 stimulatesosteoblastic differentiation in cells isolated from human periodontal ligament. J Dent Res, 1999, 78 (10): 1624－1633.

[4] Zhao M, Jin Q, Berry J E, et al. Cementoblast delivery for periodontal tissue engineering. J Periodontol, 2004, 75: 154－161.

[5] Anusaksathien O, Giannobile W V. Growth factor delivery to reengineer

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

periodontal tissues. Curr Pharm Biotechnol, 2002, 3: 129 –139.
[6] Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, et al. Periodontal regeneration by FGF –2 bFGF in primate models. J Dent Res, 2001, 80: 2075 –2079.
[7] Rossa C, Marcantonio E, Cirelli J A, et al. Regeneration of class Ⅲ furcation defects with basic fibroblast growth factor bFGF associated with GTR: a descriptive and histometric study in dogs. J Periodontol, 2000, 71: 775 –784.
[8] Nakahara T, Nakamura T, Kobayashi E, et al. Novel approach to regeneration of periodontal tissues based on in situ tissue engineering: effects of controlled release of basic fibroblast growth factor from a sandwich membrane. Tissue Eng, 2003, 9: 153 –162.
[9] Changez M, Koul V, Krishna B, et al. Studies on biodergradation and release of gentemicin sulphate from interpenetrating network hydrogels based on poly (acrylic acid) and gelat in: in vitro and in vivo. Biomaterials, 2004, 25 (1): 139 –146.
[10] 王勤涛，吴织芬，史俊南，等. 骨形成蛋白促进牙周组织再生的动物实验研究. 中华口腔医学杂志，1998，33：27 –29.
[11] Jin Q M, Anusaksathien O, Webb S A, et al. Gene therapy of bone morphogenetic protein for periodontal tissue engineering. J Periodontol, 2003, 74: 202 –213.
[12] Araujo M G, Lindhe J. GTR treatment of degree Ⅲ furcation defects following application of enamel matrix proteins: an experimental study in dogs. J Clin Periodontol, 1998, 25: 524 –530.
[13] Giannobile W V, Somerman M J. Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing: a systematic review. Ann Periodontol, 2003, 8: 193 –204.
[14] Heden G. A case report study of 72 consecutive emdogain-treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. Int J Periodontics Restorative Dent, 2000, 20: 127 –139.
[15] Giannobile W V, Lee C S, Tomala M P, et al. Platelet-derived growth factor PDGF gene delivery for application in periodontal tissue engineering. J Periodontol, 2001, 72: 815 –823.
[16] Anusaksathien O, Webb S A, Jin Q M, et al. Platelet-derived growth factor gene delivery stimulates ex vivo gingival repair. Tissue Eng, 2003, 9: 745 –756.
[17] Momose M, Murata M, Kato Y, et al. Vascular endothelial growth factor and

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注

transforming growth factor-alpha and -beta1 are released from human cultured gingival epithelial sheets. J Periodontol, 2002, 73: 748－753.

[18] 鲁红，吴织芬，田宇，等. 细胞－支架构建方式的牙周组织工程实验研究. 中华口腔医学杂志，2004，39：189－192.

[19] Jin Q M, Zhao M, Webb S A, et al. Cementum engineering with three-dimensional polymer scaffolds. J Biomed Mater Res, 2003, 67A: 54－60.

[20] Reubinoff B E, Pera M F, Fong C Y, et al. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol, 2000, 18: 399－404.

[21] Young C S, Terada S, Vacanti J P, et al. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. J Dent Res, 2002, 81: 695－700.

[22] Holland T A, Tessmar J K, Tabata Y, et al. Transforming growth factor beta1 release from oligo poly ethylene glycol fumarate hydrogels in conditions that model the cartilage wound healing environment. J Control Release, 2004, 94: 101－114.

[23] Saygin N E, Tikiyasu Y, Giannobile W V, et al. Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts. J Periodontal, 2000, 71 (10): 591－600.

[24] Hosokawa R, Kikuzaki K, Kimoto T, et al. Controlled local application of fibroblast growth factor (FGF－2) accelerates the healing of GBr: an experimental study in beagle dogs. Clinical Oral Implants Research (Denmark), 2000, 11 (4): 345－353.

公众号里每天更新正畸、修复等临床操作视频
口腔视频，微信公众号里搜索qzkqsp1（茄子口腔视频1首字母）即可关注